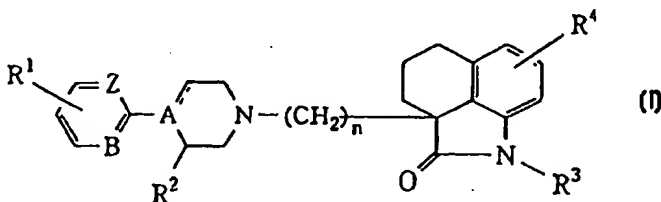


(51) 国際特許分類 C07D 209/92, 401/06, 401/12, 403/12, A61K 31/445, 31/535	A1	(11) 国際公開番号 WO98/00400 (43) 国際公開日 1998年1月8日(08.01.98)												
(21) 国際出願番号 PCT/JP97/02226 (22) 国際出願日 1997年6月27日(27.06.97) (30) 優先権データ <table border="0"> <tr> <td>特願平8/169702</td> <td>1996年6月28日(28.06.96)</td> <td>JP</td> </tr> <tr> <td>特願平9/96271</td> <td>1997年4月15日(15.04.97)</td> <td>JP</td> </tr> <tr> <td>特願平9/130201</td> <td>1997年5月21日(21.05.97)</td> <td>JP</td> </tr> <tr> <td>特願平9/144376</td> <td>1997年6月3日(03.06.97)</td> <td>JP</td> </tr> </table> (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 明治製菓株式会社(MEIJII SEIKA KAISHA, LTD.)(JP/JP) 〒104 東京都中央区京橋二丁目4番16号 Tokyo, (JP)		特願平8/169702	1996年6月28日(28.06.96)	JP	特願平9/96271	1997年4月15日(15.04.97)	JP	特願平9/130201	1997年5月21日(21.05.97)	JP	特願平9/144376	1997年6月3日(03.06.97)	JP	(72) 発明者 ; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 小山正夫(KOYAMA, Masao)(JP/JP) 菊地千佳(KIKUCHI, Chika)(JP/JP) 後田 修(USHIRODA, Osamu)(JP/JP) 安藤 孝(ANDO, Takashi)(JP/JP) 長曾 宏(NAGASO, Hiroshi)(JP/JP) 富士和之(FUJI, Kazuyuki)(JP/JP) 奥野昌代(OKUNO, Masayo)(JP/JP) 平沼豊一(HIRANUMA, Toyokazu)(JP/JP) 〒222 神奈川県横浜市港北区師岡町760番地 明治製菓株式会社 薬品総合研究所内 Kanagawa, (JP) (74) 代理人 弁理士 萩野 平, 外(HAGINO, Taira et al.) 〒107 東京都港区赤坂一丁目12番32号 アーク森ビル28階 栄光特許事務所 Tokyo, (JP) (81) 指定国 CA, JP, NO, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). 添付公開書類 国際調査報告書
特願平8/169702	1996年6月28日(28.06.96)	JP												
特願平9/96271	1997年4月15日(15.04.97)	JP												
特願平9/130201	1997年5月21日(21.05.97)	JP												
特願平9/144376	1997年6月3日(03.06.97)	JP												

(54) Title: **TETRAHYDROBENZINDOLE COMPOUNDS**

(54) 発明の名称 **テトラヒドロベンズインドール化合物**



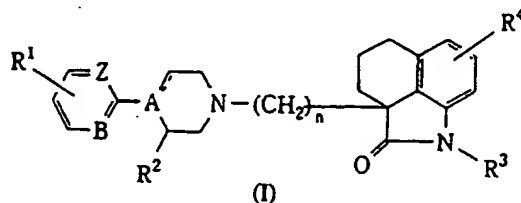
(57) Abstract

Compounds represented by general formula (I) and pharmaceutically acceptable salts thereof which strongly inhibit [³H]-serotonin and [³H]-5-CT binding to the human serotonin 5-HT_{1A} receptor subtype expressed in a cultured cell line and can provide medicinal compositions for treating or preventing mental diseases. In said formula (I) A represents N, CH, C having a double bond or CR⁵; B and Z independently represent each N, CH or CR¹, provided that A is N when B and/or Z is N; R¹ represents hydrogen, halogeno, lower alkyl, cyano, trihalomethyl, hydroxy, alkoxy, alkylthio, alkylsulfenyl, alkylsulfonyl, alkoxycarbonyl, sulfamoyl, optionally substituted amino, optionally alkylated carbamoyl, acyl or carboxy; R² represents hydrogen or lower alkyl; R³ represents hydrogen, lower alkyl or aralkyl; R⁴ represents hydrogen, halogeno, lower alkyl, hydroxyl, alkoxy, acyl, alkoxycarbonyl, nitro, optionally substituted amino, optionally alkylated carbamoyl or acyloxy; R⁵ represents lower alkyl, cyano, carbamoyl, carboxy, acyl, acyloxy, alkoxy, alkoxycarbonyl, trihalomethyl or hydroxy; and n is an integer of from 2 to 6.

(57) 要約

本発明の下記一般式 (I) で表される化合物は、培養細胞系に発現したヒトのセロトニン5-HT₁レセプターサブタイプに結合する [³H]-セロトニン及び [³H]-5-CT を強く阻害するため、一般式 (I) で表される化合物および医薬的に許容されるその塩は、精神疾患の治療もしくは予防のための医薬組成物を提供し得る。

一般式 (I)



[式中、AはN、CH、2重結合を有したCまたはCR¹；BおよびZは各々独立してN、CHまたはCR¹を表し、Bおよび/またはZがNの時はAはN；R¹は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル、シアノ、トリハロメチル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフェニル、アルキルスルホニル、アルコシカルボニル、スルファモイル、アミノ、置換アミノ、カルバモイル、アルキルカルバモイル、アシルまたはカルボキシ；R²は水素原子または低級アルキル基を表わし、R³は水素原子、低級アルキル基またはアラルキル基；R⁴は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アシル、アルコシカルボニル、ニトロ、アミノ、置換アミノ、カルバモイル、アルキルカルバモイルまたはアシルオキシ；R⁵は低級アルキル、シアノ、カルバモイル、カルボキシ、アシル、アシルオキシ、アルコキシ、アルコシカルボニル、トリハロメチルまたはヒドロキシ；nは2～6の整数。]

参考情報

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に記載されたPCT加盟国を特定するために使用されるコード

AL	アルバニア	ES	スペイン	LR	リベリア	SG	シンガポール
AM	アルメニア	FI	フィンランド	LS	レソト	SI	スロヴェニア
AT	オーストリア	FR	フランス	LT	リトアニア	SK	スロヴァキア共和国
AU	オーストラリア	GA	ガボン	LU	ルクセンブルグ	SL	シエラレオネ
AZ	アゼルバイジャン	GB	英国	LV	ラトヴィア	SN	セネガル
BA	ボスニア・エルツェゴビナ	GE	グルジア	MC	モナコ	SZ	スワジランド
BB	バルバドス	GH	ガーナ	MD	モルドヴァ共和国	TD	チャド
BE	ベルギー	GM	ガンビア	MG	マダガスカル	TG	トーゴ
BF	ブルキナ・ファソ	GN	ギニア	MK	マケドニア共和国	TJ	タジキスタン
BG	ブルガリア	GR	ギリシャ		ラヴィア共和国	TM	トルクメニスタン
BJ	ベナン	HU	ハンガリー	ML	マリ	TR	トルコ
BR	ブラジル	ID	インドネシア	MN	モンゴル	TT	トリニダード・トバゴ
BY	ベラルーシ	IE	アイルランド	MR	モーリタニア	UA	ウクライナ
CA	カナダ	IL	イスラエル	MW	マラウイ	UG	ウガンダ
CF	中央アフリカ共和国	IS	アイスランド	MX	メキシコ	US	米国
CG	コンゴ	IT	イタリア	NE	ニジェール	UZ	ウズベキスタン
CH	スイス	JP	日本	NL	オランダ	VN	ヴェトナム
CI	コート・ジボアール	KE	ケニア	NO	ノルウェー	YU	ユーゴスラビア
CM	カメルーン	KG	キルギスタン	NZ	ニュージーランド	ZW	ジンバブエ
CN	中国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	PL	ポーランド		
CU	キューバ	KR	大韓民国	PT	ポルトガル		
CZ	チェコ共和国	KZ	カザフスタン	RO	ルーマニア		
DE	ドイツ	LC	セントルシア	RU	ロシア連邦		
DK	デンマーク	LI	リヒテンシュタイン	SD	スーダン		
EE	エストニア	LK	スリランカ	SE	スウェーデン		

明細書

テトラヒドロベンズインドール化合物

技術分野

本発明はテトラヒドロベンズインドール化合物に関する。また本発明はこのテトラヒドロベンズインドール化合物が生体内のセロトニン受容体に結合することから、セロトニン制御機能の異常によって引き起こされる様々な疾患、例えば、躁うつ病、不安、精神分裂病、睡眠障害、時差ボケ、消化管機能異常、循環器障害などの治療、予防に関する。

背景技術

現代社会において、我々を取りまく環境は激しく変化しており、適応していくことがますます困難となっている。そして社会環境へ適応しきれない部分はストレスとなって我々の身体に蓄積され、それがやがて身体機能のみならず、精神機能にまで異常を来すことがある。精神的な機能の異常に対する治療において、心理学的療法とともに薬物療法の重要性はますます高まっており、有用な薬物の開発が進められてきた。

中枢神経系におけるセロトニン (5-HT) の作用が示唆されて以来、セロトニン受容体の分類、分布が徐々に明らかとなってきた。そして近年の分子生物学的手法を用いたセロトニン受容体の詳細な解析により、5-HT₁およびそのサブタイプ、5-HT₂およびそのサブタイプ、5-HT₃、5-HT₄、5-HT₅、5-HT₆などの特定がなされ、14種類のセロトニン受容体が提唱されている[R. D. ワード(Ward) ら, ニュロサイエンス(Neuroscience), Vol. 64, 1105-1111 頁 (1995年)]。また、セロトニン受容体の生理機能についても研究が進み、食欲、体温調節、血圧調節などの身体機能との関連だけでなく、鬱、不安、精神分裂病、睡眠障害などの精神機能との関連も明らかにされつつある[P. L. ボナート(Bonate) ら, クリニカル ニュロファーマコロジー(Clinical Neuropharmacology), 14, 1-16頁 (1991年)]。そして、現在では実際に5-HT_{1A}受容体作動薬、5-HT₂受容体阻害薬および5-HT再取り込み阻害薬が臨床的に使われている。

また、セロトニン受容体5-HT₂が、すでに知られている精神分裂病薬のうち、非定型と分類される薬物群に特に親和性があることから、セロトニン受容体5-HT₂はそれら薬物の有効性に密接に関連すると述べている[R. D. ワード(Ward) ら, ニュロサイエンス(Neuroscience), Vol. 64, 1105-1111頁(1995年)]。

ロス(Roth) BLら[ジャーナル オブ ファーマコロジー アンド エクスペリメンタル セラピューティクス(J. Pharmacol. Exp. Ther.), 1994, 268(3), 163-170]は、クロザピンをはじめとする数種の非定型の分裂病薬が5HT₂受容体に強い親和性を有し、またいくつかの定型的分裂病薬は5HT₁、5HT₂の両受容体に対し高親和性を示すことを報告している。

また、トリエフソン(Tollefson) GD ら[サイコファーマコカール ブレチン(Psychopharmacol. Bull.), 1991, 27, 163-170]は、5HT_{1A}パーシャルアゴニストであるブスピロンはうつと不安の症状を合わせ持つ患者に対して治療効果が高いことを報告している。

また、L. M. カスター(Caster)ら[ジャーナル オブ メディカル ケミストリー(J. Med. Chem.), Vol. 38, 4760-4763(1994)]はある種のN-ブチルピペリジン類がセロトニン受容体5-HT₂を選択的に阻害し、過敏性消化管症候群の治療に有用であると述べ、更にT.

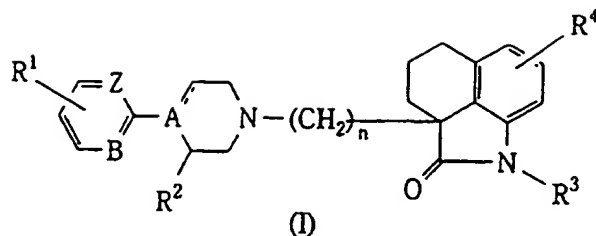
W. ロベンベルグ(Lovenberg)ら[ニューロン(Neuron), Vol 11, 449-458(1993)]はセロトニン受容体5-HT₂がヒトにおいて概日リズムの制御に重要な機能を担っていると推定している。

以上のように、セロトニン受容体の機能が明らかにされつつある中で、それぞれのセロトニン受容体に対し単独に、あるいは、それらのセロトニン受容体の複数種に同時に作用する化学物質の創製は、中枢および末梢の神経機能の生理学的研究のみならず、脳内および末梢のセロトニン制御機能の異常によって引き起こされると言われる様々な疾患、例えば、精神分裂病、躁うつ病、不安、睡眠障害、時差ボケ、消化管機能障害、偏頭痛、血圧の異常などの循環器系の異常などの治療と予防に役立つ医薬品を提供するものであって、広く望まれている事である。

発明の開示

本発明は、以下の構成からなるものである。

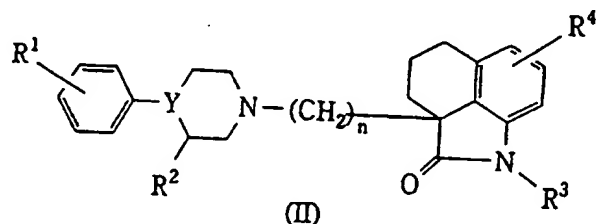
1. 一般式 (I)



[式中、AはN、CH、2重結合を有したCまたは CR^5 を表し、BおよびZは各々独立してNまたは CR^1 を表し、Bおよび/またはZがNの時はAはNである。R¹は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル、シアノ、トリハロメチル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフェニル、アルキルスルホニル、アルコキシカルボニル、スルファモイル、アミノ、置換アミノ、カルバモイル、アルキルカルバモイル、アシルまたはカルボキシを表し、R²は水素原子または低級アルキルを表わし、R³は水素原子、低級アルキルまたはアラルキルを表し、R⁴は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アシル、アルコキシカルボニル、ニトロ、アミノ、置換アミノ、カルバモイル、アルキルカルバモイルまたはアシルオキシを表し、R⁵は低級アルキル、シアノ、カルバモイル、カルボキシ、アシル、アシルオキシ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、トリハロメチルまたはヒドロキシを表し、nは2～6の整数を表す。]

で示される化合物および医薬的に許容されるその塩。

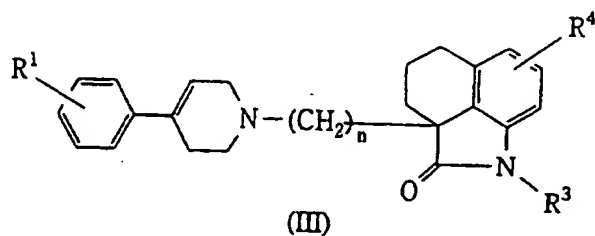
2. 一般式 (II)



[式中、YはNまたはCHを表し、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 およびnは前記と同義である。]

で示される前記1に記載の化合物および医薬的に許容されるその塩。

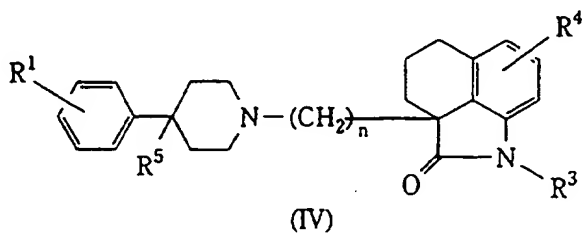
3. 一般式 (III)



[式中、 R^1 、 R^3 、 R^4 およびnは前記と同義である。]

で示される前記1に記載の化合物および医薬的に許容されるその塩。

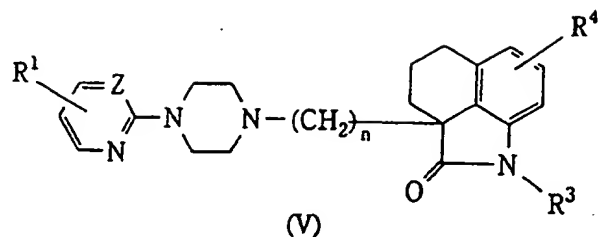
4. 一般式 (IV)



[式中、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及びnは前記と同義である。]

で示される前記1に記載の化合物および医薬的に許容されるその塩。

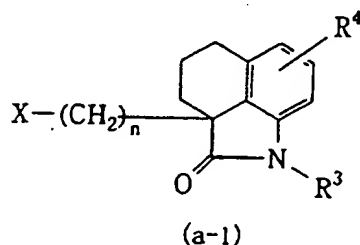
5. 一般式 (V)



[式中、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 Z 及び n は前記と同義である。 R^1 は水素原子、低級アルキル、トリハロメチルまたはアルコキシが好ましい。]

で示される前記1に記載の化合物および医薬的に許容されるその塩。

6. 一般式 (a-1)



[式中、 X はハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシなどのアルキルスルホン酸エステル残基またはベンゼンスルホニルオキシ、 p -トルエンスルホニルオキシなどのアリールスルホン酸エステル残基を表わし、 R^3 、 R^4 および n は前記と同義である。]

で示される化合物。

7. 前記1～5の何れか1項に記載の化合物および医薬的に許容されるその塩を含むことを特徴とする精神疾患の治療もしくは予防のための医薬組成物。

本発明によって提供される化合物は以下に述べる化学合成法によって製造される。ただし本発明の化学物質およびそれらの製造にかかわる記述においては、例

例えばハロゲン原子とは、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素の各原子を意味し、また低級アルキルとはメチル、エチルなどで代表される炭素数 1~4 の直鎖のアルキル、イソプロピル、イソブチル、tert-ブチルなどの分枝鎖アルキルとそれらのハロゲン置換体を意味し、触媒として用いられる塩基とは水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミン等を意味する。

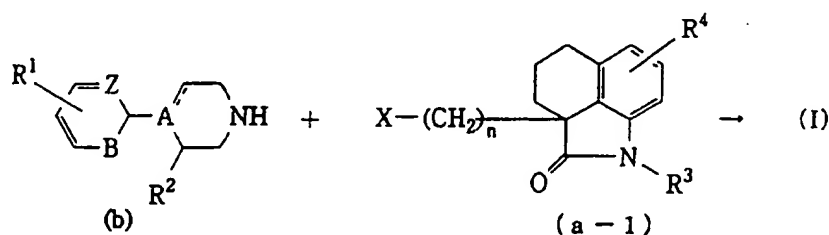
一般式 (1) において、 R^1 は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル、シアノ、トリハロメチル（ここで、ハロゲン原子は、上記と同義であり、3 個のハロゲン原子は同一でも異なってもよい。好ましくは、トリフルオロメチルが挙げられる）、ヒドロキシ、アルコキシ（好ましくは炭素数 1~4、例えば、メトキシ、エトキシ等）、アルキルチオ（好ましくは炭素数 1~4、例えば、メチルチオ、エチルチオ等）、アルキルスルフェニル（好ましくは炭素数 1~4）、アルキルスルホニル（好ましくは炭素数 1~4）、アルコキシカルボニル（好ましくは炭素数 1~4）、スルファモイル、アミノ、置換アミノ（好ましくは低級アルキルで置換されたアミノ、例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等）、カルバモイル、アルキルカルバモイル（好ましくはアルキルが低級アルキルであるもの、例えば、ジメチルカルバモイル等）、アシル（好ましくは炭素数 1~4、例えばアセチル等）またはカルボキシを表し、 R^2 は水素原子または低級アルキルを表し、 R^3 は水素原子、低級アルキルまたはアラルキル（例えば、ベンジル等）を表し、 R^4 は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ（好ましくは炭素数 1~4、例えば、メトキシ、エトキシ等）、アシル（好ましくは炭素数 1~4、例えばアセチル等）、アルコキシカルボニル（好ましくは炭素数 1~4、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル等）、ニトロ、アミノ、置換アミノ（好ましくは低級アルキルで置換されたアミノ、例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等）、カルバモイル、アルキルカルバモイル（好ましくはアルキルが低級アルキルであるもの、例えば、ジメチルカルバモイル等）またはアシルオキシ（好ましくは炭素数 1~4、例えばアセトキシ等）を表し、 R^5 は低級アルキル、シアノ、カルバモイル、カルボキシ、アシル（好ましくは炭素数 1~4、例えばアセチル等）、アシルオキシ（好ましくは炭素数 1~4）、アルコキシ（好ましくは炭素数 1~4、例えば、メトキシ、エトキシ

等)、アルコキシカルボニル(好ましくは炭素数1~4)、トリハロメチル(ここで、ハロゲン原子は、上記と同義であり、3個のハロゲン原子は同一でも異なっているもよい。好ましくは、トリフルオロメチルが挙げられる)またはヒドロキシを表す。

上記一般式(I)における置換基は、他の一般式(II)~(V)に用いられる置換基についても同様である。

また、一般式(I)において、R¹は、該環上の全ての水素原子(B及びZが、CR¹の場合も含む)に対して独立に置換し得るもので、水素原子以外の置換基で全く置換されていなくとも、1箇所または複数箇所にわたり同一または異なって水素原子以外の置換基で置換され得る。このような置換基の概念は、R¹も同様であり、かつ他の一般式(II)~(V)に用いられる置換基についても同様である。

本発明の一般式(I)で表される化合物(以下、化合物(I)という。他の一般式で表される化合物についても同様に記す。)は化合物(a-1)と化合物(b)を反応させることにより得ることができる。



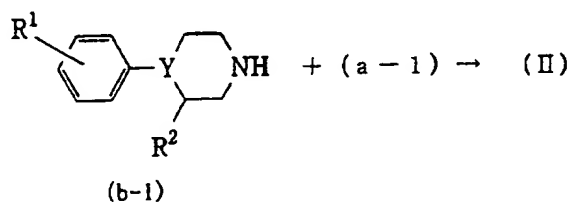
(式中、A、B、Z、R¹、R²、R³、R⁴、Xおよびnは前記と同義である。)

化合物(I)を得る反応は、塩基(ただし、後述するように原料物質は除く)の存在もしくは非存在下、無溶媒下もしくは不活性溶媒で希釈された上で行われ、常温~加熱の範囲で進行する。

用いる不活性溶媒の例としては、エタノール等のアルコール類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、ジオキサン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミドなどがあり、塩基の例としてはアルカリ金属の塩類

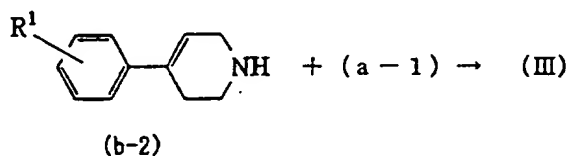
、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどの炭酸塩類、重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウムなどの重炭酸塩類もしくはトリアルキルアミン類、ピリジン塩基類などが使用されるほか原料物質として用いられる二級アミンである化合物 (b) 自身を過剰に用い塩基とすることもできる。ここで、塩基は反応触媒及び反応の結果として生じる酸を中和する酸吸収剤としての機能をも有する。

化合物 (II) は化合物 (a-1) と化合物 (b-1) を化合物 (I) の生成反応条件に準じて反応させることにより得ることができる。



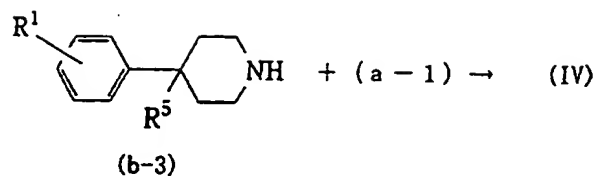
(式中、Y、R¹ 及び R² は前記と同義である。)

化合物 (III) は化合物 (a-1) と化合物 (b-2) を化合物 (I) の生成反応条件に準じて反応させることにより得ることができる。



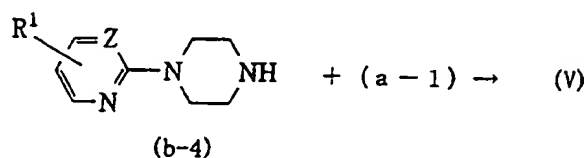
(式中、R¹ は前記と同義である。)

化合物 (IV) は化合物 (a-1) と化合物 (b-3) を化合物 (I) の生成反応条件に準じて反応させることにより得ることができる。



(式中、R¹ および R⁵ は前記と同義である。)

化合物 (V) は化合物 (a-1) と化合物 (b-4) を化合物 (I) の生成反応条件に準じて反応させることにより得ることができる。



(式中、R¹、Z および n は前記と同義である。)

上記化合物 (II) の合成原料である化合物 (b-1) は、Y が N の時、1-フェニルピペラジン類であり、Y が CH の時、4-フェニルピペリジン類である。また、化合物 (III) の合成原料である化合物 (b-2) は、4-フェニル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン類である。

1-フェニルピペラジン類について、代表例を具体的に以下に示す：1-フェニルピペラジン、1-(2-フルオロフェニル)ピペラジン、1-(4-フルオロフェニル)ピペラジン、1-(2-クロロフェニル)ピペラジン、1-(3-クロロフェニル)ピペラジン、1-(4-クロロフェニル)ピペラジン、1-(4-ブロモフェニル)ピペラジン、1-(2-メトキシフェニル)ピペラジン、1-(3-メトキシフェニル)ピペラジン、1-(4-メトキシフェニル)ピペ

ラジン、1-(2-エトキシフェニル)ピペラジン、1-(2-イソプロピルオキシフェニル)ピペラジン、1-(3-トリフルオロメチルフェニル)ピペラジン、1-(2-メチルフェニル)ピペラジン、1-(3-メチルフェニル)ピペラジン、1-(4-メチルフェニル)ピペラジン、1-(2,3-ジメチルフェニル)ピペラジン、1-(2,5-ジメチルフェニル)ピペラジン、1-(2,6-ジメチルフェニル)ピペラジン、1-(3,4-ジメチルフェニル)ピペラジン、1-(4-ニトロフェニル)ピペラジン、1-(4-アセチルフェニル)ピペラジン、1-(2-アセチルフェニル)ピペラジン、1-(3-メチルフェニル)2-メチルピペラジン、1-(4-クロルフェニル)2-メチルピペラジン、1-(3-メトキシフェニル)2-メチルピペラジン、4-(4-スルファモイル)-ピペラジン、4-(4-カルバモイルフェニル)ピペラジン。

4-フェニルピペリジン類について具体的に以下に示す；4-フェニルピペリジン、4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン、4-(4-クロロフェニル)ピペリジン、4-(4-ブロモフェニル)ピペリジン、4-(3-トリフルオロメチルフェニル)ピペリジン、4-(4-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニル)ピペリジン、4-(2-メトキシフェニル)ピペリジン。

4-フェニル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン類について具体的に以下に示す；4-フェニル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン、4-(4-クロロフェニル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン、4-(4-フルオロフェニル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン、4-(2-メトキシフェニル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン、4-(4-メチルフェニル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン。

上記化合物(IV)の合成原料である化合物(b-3)は、4位のR⁵が水素原子以外の前記した置換基を取り得る4-フェニルピペリジン類である。

この4-フェニルピペリジン類について具体的には、4-ヒドロキシ-4-フェニルピペリジン、4-シアノ-4-フェニルピペリジン、4-メトキシ-4-フェニルピペリジン、4-メチル-4-フェニルピペリジン、4-アセチル-4-フェニルピペリジン、4-カルボキシ-4-フェニルピペリジン、4-カルボキシメチル-4-フェニルピペリジン、4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン、4-(4-ブロモフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン、4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-4-ヒドロキシピ

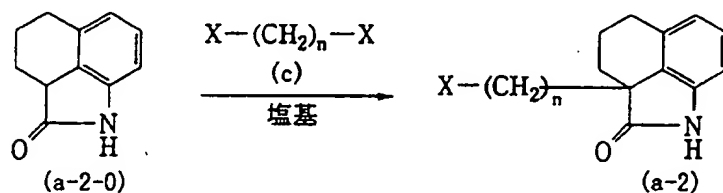
ペリジン等が挙げられる。

上記化合物 (V) の合成原料である化合物 (b-4) は、1 位に含窒素複素環を有したピペラジン類である。

このピペラジン類の具体例を以下に示す；

1-(2-ピリジル) ピペラジン、
 1-(3-トリフルオロメチルピリジン-2-イル) ピペラジン、
 1-(4-トリフルオロメチルピリジン-2-イル) ピペラジン、
 1-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル) ピペラジン、
 1-(6-トリフルオロメチルピリジン-2-イル) ピペラジン、
 ピリミジン-2-イル-ピペラジン。

本発明において一般式 (I) で示される化合物の合成に用いられる一方の原料である式 (a-1) の化合物は、市販の試薬から以下の如く製造される。すなわち、式 (a-1) において、 R^3 および R^4 が共に水素原子である (a-2) の場合、その第 1 の試薬は、2a, 3, 4, 5- テトラヒドロベンズ[cd]インドール-2(1H)-オン (a-2-0) であり、本物質に



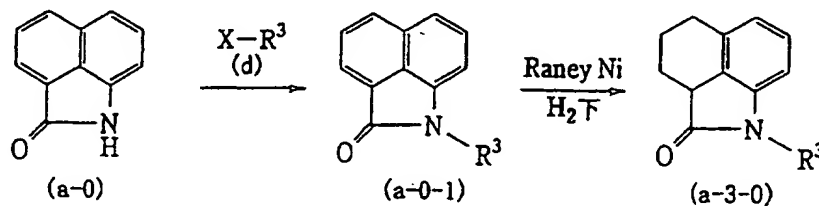
式 (c) : $\text{X-(CH}_2\text{)}_n\text{-X}$ (式中、X 及び n は前記と同義である) で示される第二の試薬を不活性溶媒中、塩基を作用させることにより製造される。好ましい溶媒の例としては、ジメチルホルムアミド、塩基の例としては水素化ナトリウムが挙げられる。

化合物 (c) の例としては X がハロゲン原子のものがあり、ハロゲン原子の例としては塩素原子、臭素原子、ヨウ素があげられ、さらに好ましい例として、1, 3-ジブロモプロパン、1, 4-ジブロモブタン、1, 5-ジブロモペンタン、1, 6-ジプロ

モヘキサンが使用される。また化合物(c)のその他の例としてはジスルホン酸エステル類があり、1,3-ジメタンスルホニルオキシプロパンなどのアルキルスルホン酸ジエステル類もしくは1,4-ジベンゼンスルホニルオキシブタンのごときアリールスルホン酸ジエステル類が使用される。

化合物(c)はいわゆる反応性中間体に属するものであり、通常合成試薬として入手されるか、もしくは式 $\text{HO}-(\text{CH}_2)_n-\text{OH}$ [式中、 n は2~6の整数をあらわす。]で示されるジオール類から合成される。すなわちジオール類にチオニルクロリドもしくはチオニルブロミドを反応させジハライドとして得るか、あるいはメタンスルホニルクロライドのごときアルキルスルホン酸ハライド、もしくはベンゼンスルホニルクロライドのごときアリールスルホン酸ハライドを反応させジスルホネートとして得ることができる。さらにハロゲン化反応のその他の例として、トリフェニルホスフィン存在下に四塩化炭素、もしくは四臭化炭素を用いてのハロゲン化も使用することができる。

また、化合物(a-1)の R^1 が水素原子の場合で、 R^1 が水素原子でない化合物(a-3)は、化合物(a-0)であるベンズ[cd]インドール-2(1H)-オンを出発原料として式(d) [式中、Xはハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシなどのアルキルスルホン酸エステル残基、ベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシなどのアリールスルホン酸エステル残基を表し、 R^3 は低級アルキル、及びアラルキルを表す。]で示される化合物を塩基の存在下反応させて化合物(a-0-1)とし、次に、これを水素雰囲気下、ラネーニッケルを触媒として反応させることにより(a-3-0)とし、更に化合物(c)を反応させることにより得ることができる。



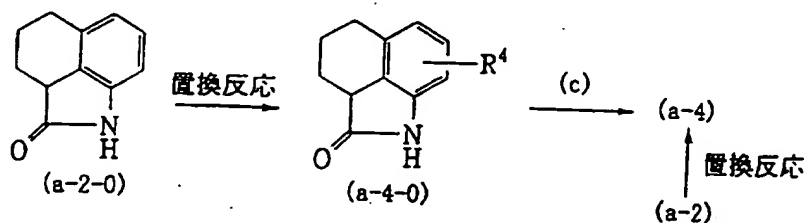
上記反応式中に示される化合物(d)の例としてはXがハロゲン原子で示され

る化合物があり、そのハロゲン原子の例としては塩素、臭素、ヨウ素があげられ、さらに好ましい化合物(d)の例としては、ブロモメタン、ヨードメタン、ブロモエタン、ヨードエタン、1-ブロモ-2-メチルプロパン、1-ヨード-2-メチルプロパン、1-ブロモプロパン、1-ブロモブタンが使用される。また、化合物(d)のその他の例としてはスルホン酸エステル類があり、メタンスルホン酸メチルなどのアルキルスルホン酸エステル類、もしくは1-ベンゼンスルホニルオキシエタンのようなアリールスルホン酸エステル類が使用される。

化合物(d)は通常市販試薬として入手されるか、もしくは HO-R^3 〔式中 R^3 は前記記載と同一の意味を示す。〕で示されるアルコール類から化合物(c)と同様の方法で合成される。

化合物(a-0-1)は上記反応式に示されるように、ラネーニッケル存在下において接触水素還元され、化合物(a-3-0)に変えられる。この反応は、極性溶媒、もしくは非極性溶媒によって希釈された上で行われ、常圧下、もしくは加圧下で進行する。用いる溶媒の例として、極性溶媒では水、アルコール、酢酸、非極性溶媒ではエーテル、ベンゼン、ヘキサンなどがあげられる。

また、化合物(a-1)の R^3 が水素原子で R^4 が水素原子でない化合物(a-4)は、化合物(a-2-0)の芳香環の6~8位の少なくとも一つへ置換反応させることにより化合物(a-4-0)を得てから化合物(c)と反応させて得るか、化合物(a-1)の R^3 および R^4 が水素原子である化合物(a-1-0)の芳香環の6~8位の少なくとも一つへ置換反応させることにより得ることができる。



該芳香環への置換基の導入は、従来公知の芳香族求電子置換反応により行うことが好ましい。芳香族求電子置換反応の例としては、ハロゲン化、フリーデル・

クラフツ反応を用いたアルキル化およびアシル化、ニトロ化等があげられる。

ハロゲン化の好ましい例としては適切な触媒の存在下、または非存在下で二硫化炭素、四塩化炭素、クロロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、酢酸等の溶媒中、0℃～加熱還流下で行われる。ハロゲン化剤としてフッ素、塩素、臭素、ヨウ素のほかに、1-フルオロピリジニウム トリフラート、1-フルオロ-2,6-ジクロロピリジニウム テトラフルオロボラートなどの非置換の、または置換されたN-フルオロピリジニウム塩類、N-フルオロ-N-プロピル-p-トルエンスルホンアミドなどのN-フルオロ-N-アルキル-スルホンアミド類、N-フルオロベンゼンスルホンイミドなどのN-フルオロスルホンイミド類、次亜塩素酸ナトリウム、N-ブロモスクシンイミドなどが使用される。

フリーデル・クラフツ反応は、触媒の存在下、二硫化炭素、クロロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、ニトロベンゼン等の溶媒中、0℃～加熱還流下で行われる。アルキル化剤としてはハロゲン化炭化水素のほかにメタノール、エタノールなどのアルコール、プロペンなどのオレフィン化合物等が使用される。また、アシル化剤としては塩化アセチル、塩化プロピルなどのアシルハライドのほかに無水酢酸などの酸無水物や酢酸、プロピオン酸などのカルボン酸が使用される。さらにシュウ酸クロリド、トリホスゲン等を用いて酸クロリド誘導体としたのち、水、アルコール、アミン類などで分解してそれぞれカルボン酸誘導体、エステル誘導体、アミド誘導体とすることができる。好ましい触媒として塩化アルミニウム、塩化鉄、三フッ化ホウ素、塩化スズ、塩化亜鉛等のルイス酸のほかにフッ化水素、硫酸、ポリリン酸などのプロトン酸が使用される。

ニトロ化反応の例としては、濃硝酸と濃硫酸で行うか、水、酢酸、無水酢酸溶液中で硝酸を用いて行うことができる。また、硝酸エチル等の硝酸エステル、硝酸アセチル等の混合酸、ニトロニウム テトラフルオロボラート等のニトロニウム塩類なども使用される。

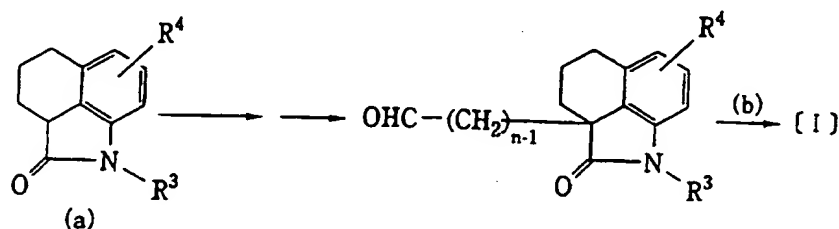
さらに、必要ならば該芳香環上に導入した置換基R'は、化学反応によって他の置換基に変換しても良い。当該反応は、他の官能基、構造等に影響を与えなければ、化合物(b)と反応させる前に行ってもよく、化合物(b)と反応させた後に行ってもよい。

例えば、アセチル基のようなアシル基に対して、*m*-クロロ過安息香酸、過トリフルオロ酢酸などの過酸化物を、必要ならばトリフルオロ酢酸などの酸触媒の存在下に反応させて芳香環とカルボニル基の間に酸素原子を挿入してアシルオキシ基に変換することができる。さらに、アシルオキシ基は加水分解等によりアシル基を除去して、水酸基にかえられ、更に炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウムなどの塩基の存在下にヨウ化メチル等のアルキル化剤を反応させてアルコキシ基へと変換することができる。また、メトキシカルボニル基のようなエステル基に対して、直接、あるいはカルボン酸に加水分解した後、活性エステルなどの反応性誘導体を経由してアンモニア、一級アミン、二級アミン、ヒドラジン、ヒドロキシルアミン等を反応させればそれぞれ、カルバモイル基、アミド誘導体、ヒドラジド誘導体、ヒドロキサム酸誘導体等に変換することができる。

また、 R^3 及び R^4 が水素原子以外の置換基を有する化合物 (I) を合成する場合は、まず化合物 (a-3) または (a-3-0) を得た後に、上述のように該芳香環上の水素原子に対し置換反応を行い、前者の場合は直に、後者の場合は化合物 (c) と反応させて化合物 (a-1) として、これと化合物 (b) とを反応させることが好ましい。

また、化合物 (I) は、以下の方法でも合成することができる。

化合物 (c) に代えて $\text{CH}_2=\text{CH}-(\text{CH}_2)_{n-1}-\text{X}$ [式中、 n 及び X は前記記載と同一の意味を表す。] で示されるアルケン類、もしくは $\text{W}-(\text{CH}_2)_n-\text{X}$ [式中 W は保護された水酸基 (例えば、ベンジルオキシ基、アシルオキシ基等) を表し、 n 及び Z は前記記載と同一の意味を表す。] を用いても化合物 (I) は合成されうる。すなわち、下記反応式の如く、



化合物 (a) に、これらの化合物を塩基の存在下反応させた後、アルケン類に四

酸化オスミニウム及び過ヨウ素酸ナトリウムを作用させてアルデヒド体に変換するか、あるいはWの脱保護、酸化を行いアルデヒド体とした後、そのアルデヒド体と化合物(b)とをトリアセトキシホウ素化ナトリウム等の還元剤を用いて還元的アミノアルキル化反応を行わせることによって所望とする化合物(1)を得ることができる。

本発明の化合物の合成において、反応混合物よりの目的物の精製は合成化学においてよく用いられている方法、すなわち反応物を水と、水に任意に混和しない有機溶媒、例えばベンゼン、トルエン、酢酸エチル、酢酸ブチル、メチルイソブチルケトン、クロロホルム、ジクロロメタンなどに分配抽出し、濃縮、結晶化などでおこなわれる。また、必要に応じて例えばアルミナ、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィによる分画精製も実施される。

本発明の化合物(1)はアミン類であり塩基として存在する。従って多くの無機酸および有機酸と塩を形成し、この性質は医薬品としての提供形態に利用される。すなわち製造時にあっては酸性とすることで例えば水などの極性溶媒に可溶化、抽出精製がされ、好ましい物理化学的性状を示す塩の形態として単離され、医薬の用途においては、薬学的に許容される塩の形態をとることができる。とりうる塩の形態としては、塩酸、硝酸、臭化水素酸、硫酸などの無機酸との酸付加塩もしくは脂肪族のモノカルボン酸、ジカルボン酸、ヒドロキシアルカン酸、ヒドロキシアルカン二酸、アミノ酸などと、また芳香族の酸、脂肪族、芳香族のスルホン酸などの無毒な有機酸から誘導される塩がある。このような酸付加塩の例としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、硫酸水素塩、リン酸塩、リン酸一水素塩、リン酸二水素塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、安息香酸塩、フタル酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、グリコール酸塩などがあげられる。

上記にあげた酸付加塩は、一方で薬理学的に許容される医薬組成物としての意義があり、医薬組成物として、製剤上の利点、また、人体に投与される場合、分散性、吸収性などの面に有用性を示すものと思われる。

本発明の化合物を有効成分とする医薬組成物は、経口および非経口（例えば、静注、筋注、皮下投与、直腸投与、経皮投与など）のいずれかの投与経路で、ヒトおよびヒト以外の動物に投与することができる。従って、本発明による化合物を有効成分とする医薬組成物は、投与経路に応じた適当な剤型とされる。

具体的には、経口剤としては、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、シロップ剤などが挙げられ、非経口剤としては、静注、筋注などの注射剤、直腸投与剤、油脂性座剤、水性座剤などが挙げられる。

これらの各種製剤は、通常用いられている賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、着色剤などを用いて常法により製造することができる。

賦形剤としては例えば乳糖、ブドウ糖、コーンスターチ、ソルビット、結晶セルロースなどが、崩壊剤としては例えばデンプン、アルギン酸ナトリウム、ゼラチン末、炭酸カルシウム、クエン酸カルシウム、デキストリンなどが、結合剤としては例えばジメチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドンなどが、滑沢剤としては例えばタルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール、硬化植物油などがそれぞれ挙げられる。また、上記注射剤は、必要により緩衝剤、pH調整剤、安定化剤などを添加して製造することができる。

医薬組成物中の本発明による化合物の含有量は、その剤型に応じて異なるが、通常全組成物中0.1～50重量%、好ましくは0.1～20重量%程度である。投与量は患者の年齢、体重、性別、疾患の相違、症状の程度などを考慮して、個々の場合に応じて適宜決定されるが、通常成人1日当たり1～1000mg、好ましくは1～300mgであり、これを1日1回または数回に分けて投与する。

本発明の医薬組成物は、躁うつ病、不安、精神分裂病、消化管機能異常、あるいは時差ボケなどの治療もしくは予防に使用することができる。

発明を実施するための最良の形態

本発明を以下の実施例、試験例などにより更に詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

実施例1 2a-(4-ブロモブチル)-2a,3,4,5-テトラヒドロベンズ [cd]
インドール-2 (1H)-オン

2a,3,4,5-テトラヒドロベンズ [cd]-インドール-2 (1H)-オン (3.0g、17mmol) を無水N,N-ジメチルホルムアミド (120ml) に溶解した後、油性の水素化ナトリウム (760mg、19mmol) を加え室温で1時間攪拌した。その反応液に1,4-ジブロモブタン (6.3ml、52mmol) を加えさらに17時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣に酢酸エチル、水、塩酸 (1N) を加えた。酢酸エチルにより反応生成物を抽出した後、それを飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去することにより得られた物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、上記目的物を1.8g (5.8mmol、収率33%) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.17 - 1.28 (1H, m), 1.32 - 1.51 (2H, m), 1.72 - 1.90 (5H, m), 2.06 - 2.19 (2H, m), 2.60 - 2.70 (1H, m), 2.80 - 2.89 (1H, m), 3.30 (2H, t, J=7.0Hz), 6.67 (1H, d, J=7.4Hz), 6.81 (1H, d, J=7.8Hz), 7.12 (1H, dd), 7.34 (1H, br s) ; MW 308.22 (C₁₅H₁₆BrNO) ;

マスペクトル ESI m/z 307 : 309 = 1 : 1 (M)⁺

実施例2 2a-(3-ブロモプロピル)-2a,3,4,5-テトラヒドロベンズ [cd]
インドール-2 (1H)-オン

2a,3,4,5-テトラヒドロベンズ [cd]-インドール-2 (1H)-オン (1.0g、5.8mmol) を無水N,N-ジメチルホルムアミド (40ml) に溶解した後、水素化ナトリウム (230mg、5.8mmol) を加え60℃で1時間攪拌した。その反応液に1,3-ジブロモプロパン (1.8ml、17mmol) を加えさらに2時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣に酢酸エチル、水を加えた。酢酸エチルにより反応生成物を抽出した後、それを飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去することにより得られた物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、上記目的物を150mg (0.51mmol、収率8.8%) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.32 - 1.44 (1H, m), 1.62 - 1.73 (1H, m), 1.81 - 2.03 (1H, m), 2.08 - 2.22 (2H, m), 2.62 - 2.71 (1H, m), 2.83 - 2.92 (1H, m), 3.24 - 3.34 (2H, m), 6.69 (1H, d, J=7.6Hz), 6.82 (1H, d, J=8.0Hz), 7.13 (1H, dd), 7.70 (1H, br s) ; MW 294.19 (C₁₄H₁₆BrNO) ;

マススペクトル EIMS m/z 293 : 295 = 1 : 1 (M)⁺

実施例3 2a-(5-ブロモベンチル)-2a, 3, 4, 5-テトラヒドロベンズ [cd]
インドール-2 (1H)-オン

2a, 3, 4, 5-テトラヒドロベンズ [cd]-インドール-2 (1H)-オン (1.0g、5.8mmol) を無水N,N-ジメチルホルムアミド (40ml) に溶解した後、水素化ナトリウム (250mg、6.3mmol) を加え室温で1時間攪拌した。その反応液に1,5-ジブロモペンタン (2.4ml、17mmol) を加えさらに17時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣に酢酸エチル、水を加えた。酢酸エチルにより反応生成物を抽出した後、それを飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去することにより得られた物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、上記目的物を230mg (0.70mmol、収率12%) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.03 - 1.15 (1H, m), 1.25 - 1.44 (4H, m), 1.71 - 1.92 (5H, m), 2.02 - 2.19 (2H, m), 2.60 - 2.70 (1H, m), 2.77 - 2.90 (1H, m), 3.32 (2H, t, J=7.0Hz), 6.67 (1H, d, J=7.4Hz), 6.81 (1H, d, J=7.4Hz), 7.12 (1H, dd), 7.30 (1H, br s) ; MW 322.24 (C₁₆H₂₀BrNO) ;

マススペクトル EIMS m/z 321 : 323 = 1 : 1 (M)⁺

実施例4 4-フェニルピペリジン塩酸塩

1, 2, 3, 6-テトラヒドロ-4-フェニルピリジン塩酸塩 (200mg、1.0mmol) および10%パラジウム炭素 (30mg) をメタノール (2ml) 中、水素雰囲気下で19時間攪拌した。反応液を濾過し、残渣をメタノールで十分に洗浄した後、濾液と洗液を合わせ減圧留去することによって、上記目的物を190mg (0.95mmol、収率93%) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 2.01 - 2.10 (2H, m), 2.17 - 2.30 (2H, m), 2.72 - 2.82 (1H, m), 2.98 - 3.07 (2H, m), 3.60 - 3.68 (2H, m), 7.22 - 7.29 (3H, m), 7.31 - 7.37 (2H, m) ; MW 197.71 (C₁₁H₁₃ClN) ; マススペクトル EIMS m/z 161 (M)⁺

実施例5 2a-[4-{4-(2-メトキシフェニル)ピペラジニル}ブチル]-
2a, 3, 4, 5-テトラヒドロベンズ [cd] インドール-2 (1H)-オン

2a-(4-ブロモブチル)-2a, 3, 4, 5-テトラヒドロベンズ [cd] インドー

ル-2 (1H) オン (220mg, 0.72mmol)、4-(2-メトキシフェニル) ピペラジン (150mg, 0.79mmol) 及び炭酸カリウム (150mg, 1.1mmol) を無水N,N-ジメチルホルムアミド (5ml) 中、50℃で4時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣に酢酸エチル、水を加えた。酢酸エチルにより反応生成物を抽出した後、それを飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去することにより得られた物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、上記目的物を280mg (0.68mmol、収率94%) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.04 - 1.15 (4H, m), 1.26 - 1.51 (4H, m), 1.76 - 1.92 (3H, m), 2.07 - 2.20 (2H, m), 2.25 - 2.38 (2H, m), 2.54 - 2.68 (5H, m), 2.80 - 2.90 (1H, m), 3.05 (4H, br s), 3.85 (3H, s), 6.84 (1H, d, J=8.2Hz), 6.88 - 7.00 (3H, m), 7.12 (1H, dd, J=7.6, 7.6Hz), 7.42 (1H, br s); MW 419.57 (C₂₆H₃₃N₃O₂); マススペクトル ESI m/z 420 (M+H)⁺

得られたフリー体を塩酸飽和メタノールに溶解することによって、塩酸塩を得た。

MW 456.03 (C₂₆H₃₃ClN₃O₂); マススペクトル EIMS m/z 419 (M-HCl)⁺

実施例6 2a-[4-(4-フェニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン)] ブチル -2a,3,4,5-テトラヒドロベンズ [cd] インドール-2 (1H) -オン

4-(2-メトキシフェニル) ピペラジンに代えて、1,2,3,6-テトラヒドロ-4-フェニルピリジン塩酸塩を用いた他は実施例5と同様の方法で合成した (収率56%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.04 - 1.16 (1H, m), 1.25 - 1.55 (4H, m), 1.77 - 1.93 (3H, m), 2.07 - 2.20 (2H, m), 2.29 - 2.42 (2H, m), 2.50 - 2.57 (2H, m), 2.60 - 2.69 (3H, m), 2.80 - 2.89 (1H, m), 3.10 (2H, dd, J=6.3, 2.7Hz), 6.02 (1H, s), 6.67 (1H, d, J=7.8Hz), 6.80 (1H, d, J=7.8Hz), 7.11 (1H, dd), 7.19 - 7.38 (5H, m), 7.54 (1H, br s); MW 386.54 (C₂₆H₃₀N₂O); マススペクトル EIMS m/z 386 (M)⁺

得られたフリー体を塩酸飽和メタノールに溶解することによって、塩酸塩を得た。

MW 423.00 ($C_{28}H_{31}ClN_2O$) ; マススペクトル EIMS m/z 386 ($M-HCl$)⁺
 実施例 7 2 a - [4 - (4 - (2 - エトキシフェニル) ピペラジニル) ブチル] -
2 a, 3, 4, 5 - テトラヒドロベンズ [cd] インドール - 2 (1H) - オン

4 - (2 - メトキシフェニル) ピペラジンに代えて、4 - (2 - エトキシフェニル) ピペラジン塩酸塩を用いた他は実施例 5 と同様の方法で合成した。

¹H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.04 - 1.14 (1H, m), 1.32 - 1.39 (1H, m), 1.44 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.75 - 1.92 (3H, m), 2.08 - 2.19 (2H, m), 2.25 - 2.38 (2H, m), 2.53 - 2.69 (5H, m), 2.80 - 2.90 (1H, m), 3.02 - 3.14 (4H, br s), 4.05 (2H, q), 6.67 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 6.79 - 6.98 (5H, m), 7.11 (1H, dd, $J=8.0$ Hz), 7.39 (1H, br s) ; MW 433.59 ($C_{27}H_{35}N_3O_2$) ; マススペクトル TS m/z 434 ($M+H$)⁺

得られたフリー体を塩酸飽和メタノールに溶解することによって、塩酸塩を得た。

MW 470.05 ($C_{27}H_{35}ClN_3O_2$) ; マススペクトル EIMS m/z 433 ($M-HCl$)⁺
 実施例 8 2 a - [4 - (4 - フェニルピペラジニル) ブチル] - 2 a, 3, 4, 5 -
トラヒドロベンズ [cd] インドール - 2 (1H) - オン

4 - (2 - メトキシフェニル) ピペラジンに代えて、4 - フェニルピペラジン塩酸塩を用いた他は実施例 5 と同様の方法で合成した (収率91%)。

¹H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.03 - 1.15 (1H, m), 1.25 - 1.51 (4H, m), 1.75 - 1.92 (3H, m), 2.07 - 2.20 (2H, m), 2.24 - 2.36 (2H, m), 2.49 - 2.56 (4H, m), 2.60 - 2.69 (1H, m), 2.80 - 2.88 (1H, m), 3.13 - 3.19 (4H, m), 6.67 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 6.79 - 6.86 (2H, m), 6.91 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.11 (1H, dd), 7.22 - 7.29 (2H, m), 7.50 (1H, br s) ; MW 389.54 ($C_{25}H_{31}N_3O$) ; マススペクトル EIMS m/z 389 (M)⁺

得られたフリー体を塩酸飽和メタノールに溶解することによって、塩酸塩を得た。

MW 426.00 ($C_{25}H_{32}ClN_3O$) ; マススペクトル LC m/z 390 ($M+H$)⁺
 実施例 9 2 a - [4 - (4 - フェニルピペリジニル) ブチル] - 2 a, 3, 4, 5 -
トラヒドロベンズ [cd] インドール - 2 (1H) - オン

4-(2-メトキシフェニル)ピペラジンに代えて、4-フェニルピペリジン塩酸塩(実施例4)を用いた他は実施例5と同様の方法で合成した(収率91%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.02-1.14 (1H, m), 1.22-1.54 (4H, m), 1.75-1.93 (7H, m), 2.07-2.20 (2H, m), 2.23-2.36 (2H, m), 2.41-2.51 (1H, m), 2.60-2.70 (1H, m), 2.80-2.90 (1H, m), 2.95-3.04 (2H, m), 6.67 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 6.81 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.12 (1H, dd), 7.26-7.24 (3H, m), 7.25-7.33 (3H, m); MW 388.55 ($\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}$); マススペクトル LC m/z 389 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

得られたフリー体を塩酸飽和メタノールに溶解することによって、塩酸塩を得た。

MW 425.01 ($\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{ClN}_2\text{O}$); マススペクトル LC m/z 389 ($\text{M-HCl}+\text{H}$) $^+$

実施例10 2a-[4-{4-(4-メトキシフェニル)ピペラジニル}ブチル]-2a,3,4,5-テトラヒドロベンズ[cd]インドール-2(1H)-オン

4-(2-メトキシフェニル)ピペラジンに代えて、4-(4-メトキシフェニル)ピペラジン塩酸塩を用いた他は実施例5と同様の方法で合成した(収率61%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.03-1.14 (1H, m), 1.25-1.52 (4H, m), 1.75-1.91 (3H, m), 2.05-2.20 (2H, m), 2.23-2.35 (2H, m), 2.50-2.57 (4H, m), 2.60-2.70 (1H, m), 2.80-2.90 (1H, m), 3.01-3.09 (4H, m), 3.76 (3H, s), 6.66 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 6.79-6.89 (5H, m), 7.11 (1H, dd, $J=7.4\text{Hz}$), 7.29 (1H, br s); MW 419.57 ($\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_2$); マススペクトル EIMS m/z 419 (M) $^+$

得られたフリー体を塩酸飽和メタノールに溶解することによって、塩酸塩を得た。

MW 456.03 ($\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{ClN}_3\text{O}_2$); マススペクトル EIMS m/z 419 (M-HCl) $^+$

実施例11 2a-[4-{4-(2-メチルフェニル)ピペラジニル}ブチル]-2a,3,4,5-テトラヒドロベンズ[cd]インドール-2(1H)-オン

4-(2-メトキシフェニル)ピペラジンに代えて、4-(2-メチルフェニル)ピペラジン塩酸塩を用いた他は実施例5と同様の方法で合成した(収率91%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.04-1.14 (1H, m), 1.28-1.51 (4H, m), 1.76-

1.93 (3H, m), 2.06 - 2.19 (2H, m), 2.25 - 2.38 (5H, m), 2.44 - 2.70 (5H, m), 2.80 - 2.93 (5H, m), 6.67 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 6.81 (1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 6.95 - 7.01 (3H, m), 7.10 - 7.17 (2H, m), 7.28 (1H, br s) ; MW 403.57 ($\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}$) ; マススペクトル EIMS m/z 403 (M)⁺

得られたフリー体を塩酸飽和メタノールに溶解することによって、塩酸塩を得た。

MW 440.03 ($\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{ClN}_3\text{O}$) ; マススペクトル EIMS m/z 403 ($\text{M}-\text{HCl}$)⁺

実施例 12 2a - [4 - {4 - (3-メトキシフェニル) ピペラジニル} ブチル] - 2a, 3, 4, 5-テトラヒドロベンズ [cd] インドール-2 (1H) - オン

4 - (2-メトキシフェニル) ピペラジンに代えて、4 - (3-メトキシフェニル) ピペラジン塩酸塩を用いた他は実施例 5 と同様の方法で合成した (収率85%)。

¹H-NMR (CDCl_3) δ 1.03- 1.15 (1H, m), 1.24 - 1.50 (4H, m), 1.75 - 1.92 (3H, m), 2.05 - 2.20 (2H, m), 2.22 - 2.35 (2H, m), 2.47 - 2.55 (4H, m), 2.60 - 2.69 (1H, m), 2.79 - 2.89 (1H, m), 3.12 - 3.18 (4H, m), 6.40 (1H, dd, $J=8.2, 2.3\text{Hz}$), 6.44 (1H, dd, $J=2.3\text{Hz}$), 6.52 (1H, dd, $J=8.4\text{Hz}$), 6.66 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 6.81 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.09 - 7.17 (2H, m), 7.31 (1H, br s) ; MW 419.57 ($\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_2$) ; マススペクトル EI MS m/z 419 (M)⁺

得られたフリー体を塩酸飽和メタノールに溶解することによって、塩酸塩を得た。

MW 456.03 ($\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{ClN}_3\text{O}_2$) ; マススペクトル EIMS m/z 419 ($\text{M}-\text{HCl}$)⁺

実施例 13 2a - [4 - {4 - (3-トリフルオロメチルフェニル) ピペラジニル} ブチル] - 2a, 3, 4, 5-テトラヒドロベンズ [cd] インドール-2 - (1H) - オン

4 - (2-メトキシフェニル) ピペラジンに代えて、4 - (3-トリフルオロメチルフェニル) ピペラジンを用いた他は実施例 5 と同様の方法で合成した (収率79%)。

¹H-NMR (CDCl_3) δ 1.04- 1.17 (1H, m), 1.28 - 1.52 (4H, m), 1.75 - 1.93 (3H, m), 2.06 - 2.20 (2H, m), 2.25 - 2.36 (2H, m), 2.49 - 2.55 (4H

, m), 2.60 - 2.70 (1H, m), 2.80 - 2.87 (1H, m), 3.16 - 3.22 (4H, m), 6.67 (1H, d, J=7.6Hz), 6.80 (1H, d, J=8.0Hz), 7.00 - 7.14 (1H, m), 7.27 - 7.36 (2H, m) ; MW 457.54 (C₂₆H₃₀F₃N₃O) ; マススペクトル EIMS m / z 457 (M)⁺

得られたフリー体を塩酸飽和メタノールに溶解することによって、塩酸塩を得た。

MW 494.00 (C₂₆H₃₁ClF₃N₃O) ; マススペクトル EIMS m / z 457 (M-HCl)⁺

実施例 14 2 a - [4 - {4 - (2-クロロフェニル) ピペラジニル} ブチル] - 2 a, 3, 4, 5-テトラヒドロベンズ [cd] インドール-2 (1H) -オン

4 - (2-メトキシフェニル) ピペラジンに代えて、4 - (2-クロロフェニル) ピペラジン塩酸塩を用いた他は実施例 5 と同様の方法で合成した (収率95%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.03- 1.16 (1H, m), 1.29 - 1.51 (4H, m), 1.76 - 1.92 (3H, m), 2.06 - 2.20 (2H, m), 2.26 - 2.39 (2H, m), 2.51-2.69 (5 H, m), 2.80 - 2.90 (1H, m), 3.00 - 3.08 (4H, m), 6.67 (1H, d, J=8.0Hz), 6.81 (1H, d, J=7.6Hz), 6.95 (1H, ddd, J=8.0, 7.2, 1.5Hz), 7.03 (1H, dd, J=8.0Hz), 7.12 (1H, dd), 7.20 (1H, ddd, J=1.5Hz), 7.26 (1H, br s), 7.34 (1H, dd) ; MW 423.98 (C₂₅H₃₀ClN₃O) ; マススペクトル EIMS m / z 423 : 425 = 3 : 1 (M)⁺

得られたフリー体を塩酸飽和メタノールに溶解することによって、塩酸塩を得た。

MW 460.45 (C₂₅H₃₁Cl₂N₃O) ; マススペクトル EIMS m / z 423 :

425 = 3 : 1 (M-HCl)⁺

実施例 15 2 a - [4 - {4 - (3-メチルフェニル) - 3-メチルピペラジニル} ブチル] - 2 a, 3, 4, 5-テトラヒドロベンズ [cd] インドール-2 (1H) -オン

4 - (2-メトキシフェニル) ピペラジンに代えて、2-メチル-1 - (3-メチルフェニル) ピペラジンをを用いた他は実施例 5 と同様の方法で合成した (収率90%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 0.99 (3H, dd, J=6.4, 4.9Hz), 1.05 - 1.18 (1H, m),

1.30 - 1.50 (5H, m), 1.75 - 1.92 (3H, m), 2.07 - 2.40 (9H, m), 2.45 - 2.51 (1H, m), 2.60 - 2.70 (2H, m), 2.80 - 2.90 (1H, m), 3.01 - 3.19 (2H, m), 6.64 - 6.75 (4H, m), 6.80 (1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 7.09 - 7.15 (2H, m), 7.21 (1H, br s) ; MW 417.59 ($\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}$) ; マススペクトル EIMS m/z 417 (M)⁺

得られたフリー体を塩酸飽和メタノールに溶解することによって、塩酸塩を得た。

MW 454.05 ($\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{ClN}_3\text{O}$) ; マススペクトル PB m/z 418 (M-HCl+H)⁺

実施例 16 2a - [3 - [4 - (2-メトキシフェニル) ピペラジニル] プロピル] - 2a, 3, 4, 5-テトラヒドロベンズ [cd] インドール-2 (1H) -オン

2a - (4-ブロモブチル) - 2a, 3, 4, 5-テトラヒドロベンズ [cd] インドール-2 (1H) オン (実施例 1) に代えて、2a - (3-ブロモプロピル) - 2a, 3, 4, 5-テトラヒドロベンズ [cd] インドール-2 (1H) オン (実施例 2) を用いた他は実施例 5 と同様の方法で合成した (収率98%)。

¹H-NMR (CDCl_3) δ 1.24 - 1.43 (3H, m), 1.79 - 1.89 (3H, m), 2.07 - 2.37 (4H, m), 2.07 - 2.37 (4H, m), 2.47 - 2.69 (5H, m), 2.81 - 2.89 (1H, m), 2.98 - 3.11 (4H, m), 3.84 (3H, s), 6.66 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 6.80 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 6.84 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 6.89 - 7.01 (3H, m), 7.11 (1H, dd), 7.22 (1H, br s) ; MW 405.54 ($\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2$) ; マススペクトル TS m/z 406 (M+H)⁺

得られたフリー体を塩酸飽和メタノールに溶解することによって、塩酸塩を得た。

MW 442.00 ($\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{ClN}_3\text{O}_2$); マススペクトル ELIMS m/z 405 (M-HCl)⁺

実施例 17 2 a - [3 - (4 - フェニル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジル) プロピル] - 2 a, 3, 4, 5 - テトラヒドロベンズ [cd] インドール - 2 (1H) - オン
 4 - (2 - メトキシフェニル) ピペラジンに代えて、1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - フェニルピリジン塩酸塩を用いた他は実施例 16 と同様の方法で合成した (収率72%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.25 - 1.42 (2H, m), 1.53 - 1.69 (1H, m), 1.78 - 1.94 (3H, m), 2.08 - 2.21 (2H, m), 2.29 - 2.42 (2H, m), 2.48 - 2.56 (2H, m), 2.56 - 2.69 (3H, m), 2.81 - 2.89 (1H, s), 3.04 (2H, dd, J=6.1, 2.7Hz), 6.00 (1H, br s), 6.66 (1H, d, J=7.4Hz), 6.79 (1H, d, J=7.8Hz), 7.10 (1H, dd), 7.19 - 7.37 (5H, m), 7.52 (1H, br s); MW 372.51 (C₂₅H₂₈N₂O); マススペクトル EIMS m/z 372 (M)⁺

得られたフリー体を塩酸飽和メタノールに溶解することによって、塩酸塩を得た。

MW 408.97 (C₂₅H₂₈ClN₂O); マススペクトル EIMS m/z 372 (M)⁺

実施例 18 2 a - [5 - {4 - (2 - メトキシフェニル) ピペラジニル} ペンチル] - 2 a, 3, 4, 5 - テトラヒドロベンズ [cd] インドール - 2 (1H) - オン

2 a - (4 - ブロモブチル) - 2 a, 3, 4, 5 - テトラヒドロベンズ [cd] インドール - 2 (1H) オン (実施例 1) に代えて、2 a - (5 - ブロモペンチル) - 2 a, 3, 4, 5 - テトラヒドロベンズ [cd] インドール - 2 (1H) オン (実施例 3) を用いた他は実施例 5 と同様の方法で合成した (収率91%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.04 - 1.15 (1H, m), 1.17 - 1.50 (6H, m), 1.73 - 1.90 (3H, m), 2.06 - 2.19 (2H, m), 2.28 - 2.35 (2H, m), 2.53 - 2.69 (5H, m), 2.80 - 2.90 (1H, m), 3.01 - 3.13 (4H, m), 6.66 (1H, d, J=7.6Hz), 6.79 - 7.00 (5H, m), 7.11 (1H, dd, J=7.6Hz), 7.21 (1H, br s); MW 433.59 (C₂₇H₃₅N₃O₂); マススペクトル FAB m/z 434 (M+H)⁺

得られたフリー体を塩酸飽和メタノールに溶解することによって、塩酸塩を得た。

MW 470.05 (C₂₇H₃₅ClN₃O₂); マススペクトル EIMS m/z 433 (M-HCl)⁺

実施例 19 2 a - [5 - (4 - フェニル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジル) ペ

ンチル] - 2a, 3, 4, 5-テトラヒドロベンズ [cd] インドール-2 (1H) オン
 4-(2-メトキシフェニル) ピペラジンに代えて、1, 2, 3, 6-テトラヒドロ
 -4-フェニルピリジン塩酸塩を用いた他は実施例 18 と同様の方法で合成した (収率81%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.04 - 1.14 (1H, m), 1.18 - 1.41 (5H, m), 1.73 - 1.90 (3H, m), 2.04 - 2.19 (2H, m), 2.32 - 2.40 (2H, m), 2.51 - 2.70 (5H, m), 2.80 - 2.90 (1H, m), 3.07 - 3.13 (2H, m), 6.03 (1H, s), 6.66 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 6.80 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.11 (1H, dd), 7.19 - 7.40 (6H, m); MW 400.56 ($\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}$); マススペクトル EIMS m/z 400 (M) $^+$

得られたフリー体を塩酸飽和メタノールに溶解することによって、塩酸塩を得た。

MW 437.02 ($\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{ClN}_2\text{O}$); マススペクトル EIMS m/z 400 (M-HCl) $^+$
 実施例 20 2a-[4-[4-(2,6-ジメチルフェニル) ピペラジニル] ブチル]
- 2a, 3, 4, 5-テトラヒドロベンズ [cd] インドール-2 (1H) -オン

4-(2-メトキシフェニル) ピペラジンに代えて、4-(2,6-ジメチルフェニル) ピペラジンを
 用いた他は実施例 5 と同様の方法で合成した (収率86%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.03 - 1.17 (1H, m), 1.26 - 1.53 (4H, m), 1.77 - 1.92 (3H, m), 2.08 - 2.20 (2H, m), 2.21 - 2.38 (8H, m), 2.42 - 2.50 (4H, m), 2.60 - 2.70 (1H, m), 2.80 - 2.90 (1H, m), 3.03 - 3.11 (4H, m), 6.67 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 6.81 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 6.90 - 7.00 (3H, m), 7.12 (1H, dd), 7.40 (1H, br s); MW 417.59 ($\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}$); マススペクトル ESP m/z 418 (M+H) $^+$ 。

得られたフリー体を塩酸飽和メタノールに溶解することによって、塩酸塩を得た。

MW 454.02 ($\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{ClN}_3\text{O}$); マススペクトル ESP m/z 418 (M-HCl+H) $^+$ 。
 実施例 21 1-t-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシ-4-(2-メトキシフェニル) ピペリジン

2-ブロモアニソール (5.0g, 27mmol) を無水テトラヒドロフラン (60ml) に溶解した後、 -78°C 、アルゴン雰囲気下においてn-ブチルリチウムヘキサン溶

液 (17ml、27mmol) を 20 分かけて滴下、攪拌した。さらに 30 分間攪拌した後、1-*t*-ブトキシカルボニル-4-ピペリドン (5.3g、27mmol) の無水テトラヒドロフラン溶液 (40ml) を 40 分かけて滴下した。さらに 3.5 時間攪拌した後、飽和アンモニウムクロライド水溶液 (200ml) を加えた。酢酸エチルによって反応生成物を抽出した後、それを飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去することによって上記目的物を 5.2g (17mmol、収率 63%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.50 (9H, s), 1.90 - 2.06 (4H, m), 3.24 - 3.37 (2H, m), 3.87 - 4.08 (5H, m), 6.93 - 7.00 (2H, m), 7.22 - 7.29 (2H, m); MW 307.39 ($\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_4$); マススペクトル EIMS m/z 307 (M) $^+$ 。

実施例 22 1-*t*-ブトキシカルボニル-4-(2-メトキシフェニル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン

1-*t*-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシ-4-(2-メトキシフェニル)ピペリジン (230mg、0.75mmol) を塩化メチレン (10ml) に溶解した後、トリフルオロ酢酸 (0.20ml、2.6mmol) を加え、室温で 2.5 時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した後、さらに飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去することにより得られた物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、上記目的物を 150mg (0.53mmol、収率 71%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.49 (9H, s), 2.46 - 2.53 (2H, m), 3.56 - 3.62 (2H, m), 3.81 (3H, s), 4.02 - 4.07 (2H, m), 6.80 - 6.94 (2H, m), 7.14 (1H, dd, $J=1.6, 7.4\text{Hz}$), 7.24 (1H, ddd, $J=7.4\text{Hz}$); MW 289.38 ($\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_5$); マススペクトル EIMS m/z 289 (M) $^+$ 。

実施例 23 1-*t*-ブトキシカルボニル-4-(2-メトキシフェニル)ピペリジン

1-*t*-ブトキシカルボニル-4-(2-メトキシフェニル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン (150mg、0.52mmol) 及び 10%パラジウム炭素 (30mg) をメタノール中、水素雰囲気下、2 晩攪拌した。反応液を濾過し、残渣をメタノールで十分に洗浄した後、濾液と洗液を合わせ減圧留去することによって上記目的物を 120mg (0.42mmol、81%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.48 (9H, s), 1.56 - 1.65 (2H, m), 1.75 - 1.83 (2

H, m), 2.76 - 2.90 (2H, m), 3.05 - 3.14 (1H, m), 3.83 (3H, s), 4.14 - 4.30 (2H, m), 6.87 (1H, d, J=8.2Hz), 6.93 (1H, dd, J=6.8, 7.7Hz), 7.13 - 7.21 (2H, m) ; MW 291.37 ($C_{17}H_{25}NO_3$) ; マススペクトル EIMS m/z 291 (M)⁺.

実施例 2 4 4-(2-メトキシフェニル) ピペリジン

1-t-ブトキシカルボニル-4-(2-メトキシフェニル) ピペリジン (120mg, 0.41mmol) を塩化メチレン (2ml) に溶解した後、トリフルオロ酢酸 (2ml) を加え、室温で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣に酢酸エチルを加えた。それを 1 N. 水酸化ナトリウム水溶液で洗浄、さらに飽和食塩水で洗浄した後、溶媒を減圧留去することによって上記目的物を 82mg (0.43mmol, 104%) 得た。

¹H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.56 - 1.68 (2H, m), 1.78 - 1.88 (2H, m), 2.74 - 2.83 (2H, m), 3.08 (1H, tt, J=3.4, 12Hz), 3.15 - 3.22 (2H, m), 3.83 (3H, s), 6.86 (1H, dd, J=1.1, 8.0Hz), 6.94 (1H, ddd, J=1.2, 7.6Hz), 7.15 - 7.22 (2H, m) ; MW 191.28 ($C_{12}H_{17}NO$) ; マススペクトル EIMS m/z 191 (M)⁺.

実施例 2 5 4-(2-メトキシフェニル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン

1-t-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシ-4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン (240mg, 0.78mmol) を塩化メチレン (4ml) に溶解した後、トリフルオロ酢酸 (4ml) を加え、室温で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣に酢酸エチルを加えた。それを 1 N. 水酸化ナトリウム水溶液で洗浄、さらに飽和食塩水で洗浄した後、溶媒を減圧留去することによって上記目的物を 150mg (0.78mmol, 100%) 得た。

¹H-NMR ($CDCl_3$) δ 2.43 - 2.48 (2H, m), 3.06 - 3.10 (2H, m), 3.50 - 3.54 (2H, m), 3.81 (3H, s), 5.79 - 5.82 (1H, m), 6.87 (1H, dd, J=1.1, 8.4Hz), 6.92 (1H, ddd, J=7.3, 7.6Hz), 7.15 (1H, dd, J=1.9Hz), 7.23 (1H, ddd); MW 189.26 ($C_{12}H_{15}NO$); マススペクトル EIMS m/z 189 (M)⁺.

実施例 2 6 2a-[4-{4-(2-メトキシフェニル) ピペリジニル} ブチル]-2a, 3, 4, 5-テトラヒドロベンズ [cd] インドール-2 (1H)-オン

4-(2-メトキシフェニル)ピペラジンに代えて、4-(2-メトキシフェニル)ピペリジンを用いた他は実施例5と同様の方法で合成した(収率78%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.02 - 1.16 (1H, m), 1.28 - 1.59 (3H, m), 1.75 - 1.93 (8H, m), 2.07 - 2.20 (4H, m), 2.30 - 2.41 (2H, m), 2.60 - 2.70 (1H, m), 2.80 - 3.11 (4H, m), 3.81 (3H, s), 6.67 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 6.79 - 6.94 (3H, m), 7.10 - 7.22 (3H, m), 7.40 (1H, br s); MW 418.58 ($\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_2$); マススペクトル EISM m/z 418 (M) $^+$ 。

得られたフリー体を塩酸飽和メタノールに溶解することによって、塩酸塩を得た。

MW 455.04 ($\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{ClN}_2\text{O}_2$); マススペクトル EIMS m/z 418 (M-HCl) $^+$ 。

実施例27 2a-[4-{4-(2-メトキシフェニル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン}ブチル]-2a, 3, 4, 5-テトラヒドロベンズ[cd]インドール-2(1H)-オン

4-(2-メトキシフェニル)ピペラジンに代えて、4-(2-メトキシフェニル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジンを用いた他は実施例5と同様の方法で合成した(収率77%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.03 - 1.17 (1H, m), 1.30 - 1.57 (4H, m), 1.78 - 1.94 (3H, m), 2.07 - 2.20 (2H, m), 2.30 - 2.43 (2H, m), 2.50 - 2.70 (2H, m), 2.80 - 2.91 (1H, m), 3.04 - 3.11 (2H, m), 3.79 (3H, s), 5.71 - 5.76 (1H, m), 6.67 (1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 6.79 - 6.94 (3H, m), 7.09 - 7.24 (3H, m), 7.44 (1H, br s); MW 416.57 ($\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2$); マススペクトル EISM m/z 416 (M) $^+$ 。

得られたフリー体を塩酸飽和メタノールに溶解することによって、塩酸塩を得た。

MW 453.03 ($\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{ClN}_2\text{O}_2$); マススペクトル EIMS m/z 416 (M-HCl) $^+$ 。

実施例28 2a-(4-ペンテニル)-2a, 3, 4, 5-テトラヒドロベンズ[cd]インドール-2(1H)-オン

2a, 3, 4, 5-テトラヒドロベンズ[cd]インドール-2(1H)オン(4.0g, 23 mmol)を無水N,N-ジメチルホルムアミド(100ml)に溶解した後、水素化ナトリ

ウム (760mg, 190mmol) を加え0℃で1時間攪拌した。その反応液に1-ブロモベンテン (3.8g, 25mmol) を加え-40℃で2時間攪拌した。反応液に酢酸エチル、水、塩酸 (1N) を加えた。酢酸エチルにより反応生成物を抽出した後、それを飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去することによって得られた物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、上記目的物を 2.7g (11mmol, 収率49%) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.05 - 1.22 (1H, m), 1.31 - 1.47 (2H, m), 1.73 - 1.89 (3H, m), 1.89 - 2.01 (2H, m), 2.06 - 2.19 (2H, m), 2.59 - 2.69 (1H, m), 2.79 - 2.89 (1H, m), 4.87 - 4.95 (2H, m), 5.68 (1H, m), 6.67 (1H, d, J=7.8Hz), 6.80 (1H, d, J=7.8Hz), 7.11 (1H, dd), 7.49 (1H, br s) ; MW 241.33 (C₁₆H₁₉NO) ; マススペクトル EI m/z 241 (M)⁺

実施例29 2a- (3-ホルミルプロピル) -2a, 3, 4, 5 -テトラヒドロベンズ [cd] インドール-2 (1H) -オン

遮光容器中において2a- (4-ペンテニル) - 2a, 3, 4, 5 -テトラヒドロベンズ [cd] インドール-2 (1H) -オン (1.3g, 5.3mmol) 及びN-メチルモルホリンオキシド (1.9g, 16mmol) を1,4-ジオキサン (20ml) 及び水 (10ml) の混合溶媒に溶解した後、四酸化オスミウム (4%水溶液3.4ml, 0.53mmol) を加え室温で2時間攪拌した。反応液に水 (80ml) を加え、酢酸エチルにより反応生成物を抽出した後、それを飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣を1,4-ジオキサン (20ml) 及び水 (10ml) の混合溶媒に溶解した後、過ヨウ素酸ナトリウム (2.6g, 12mmol) を加え、そのまま2時間半攪拌した。反応液に水 (100ml) を加え、反応生成物を酢酸エチルで抽出した後、それを飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。抽出液から溶媒を減圧留去することによって上記目的物を1.3g (5.3mmol, 収率100%) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.21 - 1.50 (2H, m), 1.55 - 1.70 (1H, m), 1.75 - 1.91 (1H, m), 2.06 - 2.19 (2H, m), 2.27 - 2.42 (2H, m), 2.60 - 2.70 (1H, m), 2.79 - 2.90 (1H, m), 6.68 (1H, d, J=7.8Hz), 6.81 (1H, d, J=7.8Hz), 7.12 (1H, dd), 7.56 (1H, br s), 9.66 (1H, s) ; MW 243.31 (C₁₅H₁₇NO₂) ; マススペクトル EI m/z 243 (M)⁺

実施例30 2a- [4- {4- (4-メチルフェニル) -1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン} ブチル] -2a, 3, 4, 5- テトラヒドロベンズ [cd] インドール-2 (1H) -オン

2a- (3-ホルミルプロピル) -2a, 3, 4, 5 -テトラヒドロベンズ [cd] インドール-2 (1H) -オン (260mg, 1.1mmol)、4- (4-メチルフェニル) -1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン (240mg, 1.1mmol)、酢酸 (625mg, 10.4mmol) 及びトリアセトキシホウ素化ナトリウム (441mg, 2.1mmol) を1,2-ジクロロエタン (3ml) 中、室温で4時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (60ml) を加え、水酸化ナトリウム水溶液 (1N) 及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去することによって得られた物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製することにより、上記目的物を460mg (1.1mmol, 収率100%) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.04 - 1.16 (1H, m), 1.29 - 1.39 (2H, m), 1.51 - 1.64 (2H, m), 1.77 - 1.92 (3H, m), 2.04 - 2.18 (2H, m), 2.33 (3H, m), 2.51 - 2.69 (3H, m), 2.80 - 2.90 (3H, m), 3.27 - 3.34 (2H, m), 5.95 (1H, m), 6.67 (1H, d, J=7.6Hz), 6.80 (1H, d, J=7.9Hz), 7.09 - 7.14 (3H, m), 7.23 - 7.28 (2H, m); MW 418.58 (C₂₇H₃₃N₂O₂); マススペクトル EI m/z 418 (M)⁺

得られたフリー体を塩酸飽和メタノールに溶解することによって、塩酸塩を得た。

MW (C₂₇H₃₃ClN₂O) 437.03 ; マススペクトル EI m/z 400 (M-HCl)⁺

実施例31 2a- [4- {4- (4-フルオロフェニル) -1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン} ブチル] -2a, 3, 4, 5-テトラヒドロベンズ [cd] インドール-2 (1H) -オン

4- (4-メチルフェニル) -1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジンに代えて、4- (4-フルオロフェニル) -1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジンを用いた他は実施例30と同様の方法で合成した (収率93%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.04 - 1.19 (1H, m), 1.29 - 1.56 (4H, m), 1.74 - 1.93 (3H, m), 2.06 - 2.11 (2H, m), 2.29 - 2.41 (2H, m), 2.45 - 2.53 (2H, m)

, 2.58 - 2.69 (3H, m), 2.80 - 2.89 (1H, m), 3.04 - 3.09 (2H, m), 5.69 (1H, m), 6.67 (1H, d, J=7.6Hz), 6.80 (1H, d, J=7.8Hz), 6.94 - 7.01 (2H, m), 7.11 (1H, dd), 7.28 - 7.34 (2H, m), 7.69 (1H, s) ; MW 404.53 ($C_{26}H_{29}N_2O_2F$) ; マススペクトル EI m/z 404 (M)⁺

実施例32 1-フェニル-2-メチルピペラジン

1-(4-クロロフェニル)-2-メチルピペラジン (300mg, 1.4mmol) をエタノール (3ml) に溶解した後、パラジウム炭素 (150mg) を加え、水素雰囲気下、室温で21時間攪拌した。反応液をろ過し、残渣をエタノールでよく洗浄した。洗液と濾液を合わせ、そこから溶媒を減圧留去することによって、上記目的物を260mg (1.4mmol, 収率100%) で得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.11 (1H, d, J=6.5Hz), 3.06 - 3.12 (1H, m), 3.30 - 3.46 (5H, m), 3.78 - 3.85 (1H, m), 7.01 - 7.09 (3H, m), 7.29 - 7.34 (2H, m) ; MW 176.26 ($C_{11}H_{16}N_2$) ; マススペクトル EI m/z 176 (M)⁺

実施例33 2a-[4-[4-(4-フェニル-3-メチルピペラジニル)ブチル]-2a, 3, 4, 5-テトラヒドロベンズ [cd] インドール-2 (1H)-オン

4-(2-メトキシフェニル)ピペラジンに代えて、1-フェニル-2-メチルピペラジンをを用いた他は実施例5と同様の方法で合成した (収率65%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 0.96 - 1.18 (4H, m), 1.29 - 1.50 (4H, m), 1.76 - 1.92 (3H, m), 2.07 - 2.41 (6H, m), 2.47 - 2.53 (1H, m), 2.60 - 2.72 (2H, m), 2.80 - 2.90 (1H, m), 3.01 - 3.10 (1H, m), 3.11 - 3.19 (1H, m), 3.72 - 3.80 (1H, m), 6.67 (1H, d, J=7.6Hz), 6.78 - 6.94 (4H, m), 7.11 (1H, dd), 7.20 - 7.28 (2H, m), 7.74 and 7.75 (1H, s) ; MW 403.57 ($C_{26}H_{33}N_3O$) ; マススペクトル EI m/z 403 (M)⁺

得られたフリー体を塩酸飽和メタノールに溶解することによって、塩酸塩を得た。

MW ($C_{26}H_{33}ClN_3O$) 440.03 ; マススペクトル EI m/z 403 (M-HCl)⁺

実施例34 1-(2-シアノフェニル)ピペラジン

2-アミノベンゾニトリル (6.1g, 52mmol) 及びビス (2-クロロエチル) アミン塩酸塩 (10g, 57mmol) をキシレン (100ml) に溶解した後、140~150℃で4日間

攪拌した。反応液に水酸化ナトリウム水溶液 (1N.) を加え、酢酸エチルによって反応生成物を抽出した後、それを飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去することによって得られた物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製することによって上記目的物を 2.3g (13mmol, 収率24%) 得た。
¹H-NMR (CDCl₃) δ 3.36 - 3.11 (4H, m), 3.17 - 3.21 (4H, m), 6.98 - 7.03 (2H, m), 7.46 - 7.51 (1H, m), 7.55 - 7.58 (1H, m) ; MW 187.25 (C₁₁H₁₃N₃) ; マススペクトル EI m/z 187 (M)⁺

実施例35 2a- [4- [4- (2-シアノフェニル) ピペラジニル] ブチル] -2a, 3, 4, 5-テトラヒドロベンズ [cd] インドール-2 (1H) -オン

4- (4-メチルフェニル) -1, 2, 3, 6- テトラヒドロピリジンに代えて、1- (2-シアノフェニル) ピペラジンを代えた他は実施例30と同様の方法で合成した (収率97%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.03 - 1.14 (1H, m), 1.30 - 1.50 (4H, m), 1.75 - 1.92 (3H, m), 2.07 - 2.19 (2H, m), 2.28 - 2.38 (2H, m), 2.55 - 2.70 (5H, m), 2.80 - 2.90 (1H, m), 3.17 - 3.22 (4H, m), 6.67 (1H, d, J=7.6Hz), 6.81 (1H, d, J=7.8Hz), 6.96 - 7.00 (2H, m), 7.12 (1H, dd), 7.36 (1H, br s), 7.44 - 7.49 (1H, m), 7.54 (1H, dd, J=1.5, 7.8Hz) ; MW 414.55 (C₂₆H₃₀N₄O) ; マススペクトル EI m/z 414 (M)⁺

得られたフリー体を塩酸飽和メタノールに溶解することによって、塩酸塩を得た。

MW (C₂₆H₃₁ClN₄O) 451.01 ; マススペクトル EI m/z 414 (M-HCl)⁺

実施例36 1- (2-カルバモイルフェニル) ピペラジン

1- (2-シアノフェニル) ピペラジン (1.8g, 9.8mmol) を90%硫酸水溶液 (20ml) に溶解し、室温で24時間攪拌した。その反応液を氷 (75g) 及び28%アンモニア水 (75ml) の混合物中にゆっくりと滴下、クロロホルムによって反応生成物を抽出した。抽出液を食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去することによって得られた物質をアルミナカラムクロマトグラフィーで分離し、無色結晶を得た。得られた結晶をさらに酢酸エチルによって再結晶することによって、上記目的物を680mg (3.1mmol, 収率32%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.98 - 3.02 (4H, m), 3.04 - 3.08 (4H, m), 5.82 (1H, br s), 7.21 - 7.25 (2H, m), 7.45 - 7.50 (1H, m), 8.15 - 8.18 (1H, m), 9.57 (1H, br s) ; MW 205.26 ($\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}$) ; マススペクトル EI m/z 205 (M)⁺

実施例37 2a- [4- {4- (2-カルバモイルフェニル) ピペラジニル} ブチル] -2a, 3, 4, 5-テトラヒドロベンズ [cd] インドール-2 (1H) -オン

4- (4-メチルフェニル) -1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジンに代えて、1- (2-カルバモイルフェニル) ピペラジンをを用いた他は実施例30と同様の方法で合成した (収率98%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.07 - 1.17 (1H, m), 1.31 - 1.49 (3H, m), 1.75 - 1.92 (4H, m), 2.05 - 2.14 (2H, m), 2.50 - 2.70 (5H, m), 2.80 - 2.90 (1H, m), 2.98 - 3.03 (4H, m), 5.85 (1H, br s), 6.68 (1H, d, J=7.8Hz), 7.12 (1H, dd), 7.19 - 7.28 (2H, m), 7.45 - 7.60 (2H, m), 9.51 (1H, br s) ; MW 432.57 ($\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_2$) ; マススペクトル EI m/z 432 (M)⁺

得られたフリー体を塩酸飽和メタノールに溶解することによって、塩酸塩を得た。

MW ($\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{ClN}_4\text{O}_2$) 469.03 ; マススペクトル EI m/z 432 (M-HCl)⁺

実施例38 1-*t*-ブトキシカルボニル-4- (2-カルバモイルフェニル) ピペラジン

1- (2-カルバモイルフェニル) ピペラジン (300mg, 1.5mmol) を水 (2ml) 及び 1,4-ジオキサン (2ml) に溶解した後、炭酸水素ナトリウム (250mg, 2.9mmol) 及びジ-*t*-ブチルジカーボネート (480mg, 2.2mmol) を加え、室温で4時間攪拌した。反応液に水 (20ml) を加え、クロロホルム (80ml) によって反応生成物を抽出、水、及び飽和食塩水で洗浄した後、溶媒を減圧留去することによって無色結晶を得た。結晶をヘキサンで洗浄した後、乾燥させることによって上記目的物を 430mg (1.4mmol, 収率96%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.49 (9H, s), 2.95 - 3.02 (4H, m), 3.58 - 3.64 (4H, m), 5.75 (1H, br s), 7.25 (1H, m), 7.47 (1H, ddd, 7.7Hz), 8.16 (1H, dd, J=7.8, 1.7Hz), 9.29 (1H, br s) ; MW 305.35 ($\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$) ; マススペクトル EI m/z 305 (M)⁺

実施例39 1-t-ブトキシカルボニル-4-(2-N, N-ジメチルカルバモイルフェニル) ピペラジン

1-t-ブトキシカルボニル-4-(2-カルバモイルフェニル) ピペラジン (420mg, 1.4mmol) を無水N, N-ジメチルホルムアミド (10ml) に溶解した後、水素化ナトリウム (含量60%, 120mg, 2.9mmol) を加え、50℃で1時間攪拌した。反応液を室温に戻した後、ヨードメタン (410mg, 2.9mmol) を加えた後、さらに2.5時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水、及び飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後に溶媒を減圧留去することによって無色結晶を得た。その結晶をヘキサンで洗浄した後、乾燥させることによって上記目的物を370mg (1.1mmol, 収率80%) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.47 (9H, s), 2.75 - 2.86 (5H, m), 3.12 (3H, s), 3.15 - 3.23 (2H, m), 3.38 - 3.59 (4H, m), 6.98 (1H, dd, J=7.6Hz), 7.08 (1H, ddd, J=7.7, 7.6, 0.98Hz), 7.25 - 7.28 (1H, m), 7.33 (1H, ddd, J=1.7Hz); MW 333.43 (C₁₈H₂₇N₃O₃); マススペクトル EI m/z 333 (M)⁺

実施例40 2a-[4-[4-(2-N, N-ジメチルカルバモイルフェニル) ピペラジニル] ブチル]-2a, 3, 4, 5-テトラヒドロベンズ [cd] インドール-2 (1H)-オン

1-t-ブトキシカルボニル-4-(2-N, N-ジメチルカルバモイルフェニル) ピペラジン (370mg, 1.1mmol) を塩酸飽和メタノール (4ml) に溶解し、室温で5時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣をイソプロピルエーテルで洗浄、十分に乾燥することによって無色粉体を340mg得た。そのうちの190mgを4-(4-メチルフェニル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジンに代えて用いた他は実施例30 と同様の方法で合成を行い、上記目的物を260mg (0.57mmol, 収率88%) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.03 - 1.14 (1H, m), 1.30 - 1.46 (4H, m), 1.74 - 1.91 (3H, m), 2.06 - 2.16 (2H, m), 2.20 - 2.32 (2H, m), 2.37 - 2.48 (4H, m), 2.60 - 2.70 (1H, m), 2.78 - 2.89 (6H, m), 3.10 (3H, s), 3.13 - 3.25 (2H, m), 6.66 (1H, d, J=7.6Hz), 6.80 (1H, d, J=7.8Hz), 6.96 (1H, d, J=8.0Hz), 7.03 (1H, ddd, J=0.73, 6.9Hz), 7.11 (1H, dd), 7.22 - 7.35 (3H, m); MW 460.62 (C₂₈H₃₆N₄O₂); マススペクトル EI m/z 460 (M)⁺

実施例41 1-(3-シアノフェニル) ピペラジン

3-アミノベンズニトリル (6.1g, 52mmol)、及びビス (2-クロロエチル) アミン塩酸塩 (10g, 57mmol) をキシレン (100ml) に溶解した後、150~160℃で 5 時間攪拌した。反応液の上澄みを捨て、残渣を水酸化ナトリウム水溶液 (1N) に溶解し、そこから酢酸エチルによって反応生成物を抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、溶媒を減圧留去することによって得られた物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製することによって上記目的物を 3.2g (17mmol, 収率 34%) 得た。その一部を塩酸飽和メタノールで処理することによって塩酸塩とした。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 3.02 - 3.06 (4H, m), 3.16 - 3.20 (4H, m), 7.07 - 7.14 (3H, m), 7.20 - 7.34 (1H, m) ; MW 187.25 (C₁₁H₁₃N₂) ; マススペクトル EI m/z 187 (M)⁺

実施例42 2a- [4- [4- (3-シアノフェニル) ピペラジニル] ブチル] -2a, 3, 4, 5-テトラヒドロベンズ [cd] インドール-2 (1H) -オン

4- (4-メチルフェニル) -テトラヒドロピリジンに代えて、1- (3-シアノフェニル) -ピペラジンをを用いた他は実施例30と同様の方法で合成した (収率82%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.04 - 1.16 (1H, m), 1.29 - 1.39 (2H, m), 1.51 - 1.64 (2H, m), 2.04 - 2.18 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.51 - 2.69 (5H, m), 2.80 - 2.90 (3H, m), 3.27 - 3.34 (2H, m), 5.95 (1H, m), 6.67 (1H, d, J=7.6 Hz), 6.80 (1H, d, J=7.9Hz), 7.09 - 7.14 (3H, m), 7.23 - 7.28 (2H, m), 7.63 (1H, br s) ; MW 414.55 (C₂₆H₃₀N₄O) ; マススペクトル EI m/z 414 (M)⁺

実施例43 1- (3-カルバモイルフェニル) ピペラジン

1- (3-シアノフェニル) ピペラジン (1.6g, 8.3mmol) を90%硫酸水溶液 (17ml) に溶解し、室温で2日間攪拌した。その反応液を氷 (65g) 及び28%アンモニア水 (65ml) の混合物中にゆっくりと滴下、クロロホルムによって反応生成物を抽出した。抽出液を食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去することによって得られた物質を、上記目的物を990mg (4.9mmol, 収率58%) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 3.02 - 3.04 (4H, m), 3.19 - 3.22 (4H, m), 5.68 (1H,

br s), 6.08 (1H, br s) 7.06 - 7.09 (1H, m), 7.16 - 7.18 (1H, m), 7.31 (1H, dd, $J=7.8, 8.0\text{Hz}$), 7.44 - 7.45 (1H, m) ; MW 205.26 ($\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}$) ; マススペクトル EI m/z 205 (M)⁺

実施例44 2a- [4- [4- (3-カルバモイルフェニル) ピペラジニル] ブチル] -2a, 3, 4, 5-テトラヒドロベンズ [cd] インドール-2 (1H) -オン

4- (4-メチルフェニル) -1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジンに代えて、1- (3-カルバモイルフェニル) ピペラジンをを用いた他は実施例30と同様の方法で合成した (収率95%)。

¹H-NMR (CDCl_3) δ 0.92 - 1.05 (1H, m), 1.10 - 1.28 (2H, m), 1.30 - 1.40 (2H, m), 1.67 - 1.77 (3H, m), 2.01 - 2.15 (1H, m), 2.15 - 2.27 (2H, m), 2.40 - 2.47 (4H, m), 2.52 - 2.62 (1H, m), 2.75 - 2.85 (1H, m), 3.09 - 3.17 (4H, m), 6.60 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 6.71 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.00 - 7.07 (2H, m), 7.20 - 7.29 (3H, m), 7.39 (1H, br s), 7.87 (1H, br s), 10.07 (1H, br s) ; MW 432.57 ($\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_2$) ; マススペクトル EI m/z 432 (M)⁺

実施例45 2a- [4- [4- (2-ヒドロキシフェニル) ピペラジニル] ブチル] -2a, 3, 4, 5-テトラヒドロベンズ [cd] インドール-2 (1H) -オン

2a- [4- [4- (2-メトキシフェニル) ピペラジニル] ブチル] -2a, 3, 4, 5-テトラヒドロベンズ [cd] インドール-2 (1H) -オン (100mg, 0.24mmol) をベンゼン (2ml) に溶解した後、三臭化ホウ素 (240mg, 0.96mmol) を滴下、室温で2時間、更に60°Cで24時間攪拌した。反応液にメタノール、及び酢酸エチルを加え、それを水、及び飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後に溶媒を減圧留去することによって上記目的物を57mg (0.14mmol, 収率59%) 得た。

¹H-NMR (CD_3OD) δ 1.07 - 1.20 (1H, m), 1.20 - 1.40 (2H, m), 1.61 - 1.76 (2H, m), 1.80 - 1.96 (3H, m), 2.00 - 2.10 (1H, m), 2.12 - 2.25 (1H, m), 2.62 - 2.71 (1H, m), 2.82 - 2.93 (1H, br s), 2.97 - 3.13 (4H, m), 3.18 - 3.27 (2H, m), 3.43 - 3.60 (4H, m), 6.70 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 6.79 - 6.85 (3H, m), 6.93 - 7.01 (2H, m), 7.12 (1H, dd, $J=7.8\text{Hz}$) ; MW 405.54 ($\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2$) ; マススペクトル EI m/z 405 (M)⁺

実施例46 1-(2-ブロモエチル)-2a, 3, 4, 5-テトラヒドロベンズ [cd] インドール-2 (1H) -オン

2a, 3, 4, 5-テトラヒドロベンズ [cd] -インドール-2 (1H) -オン (3.46g, 20mmol) を無水N,Nジメチルホルムアミド (20ml) に溶解した後、水素化ナトリウム (0.8g, 20mmol) を加え室温で1時間攪拌した。その反応液に1,2-ジブロモエタン (10ml, 115mmol) を加えさらに1時間攪拌した。反応液に酢酸エチル 100ml、水100mlを加え抽出し、酢酸エチル層を分液、水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去することにより得られた物質をジメチルホルムアミド-水混液より結晶化して上記目的物を1.9g (収率34%) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.39 (1H, m), 1.92 (1H, m), 2.17 (2H, m), 2.34 (1H, m), 2.46 (1H, m), 2.69 (1H, m), 2.88 (1H, m), 3.18 (1H, m), 2.47 (1H, m), 6.75 (1H, d, J=7.4Hz), 6.82 (1H, d, J=7.8Hz), 7.15 (1H, dd), 8.51 (1H, br s); マススペクトル EI m/z 279 : 281 = 1 : 1 (M)⁺。

実施例47 2a-[2-(4-(2-メトキシフェニル)ピペラジニル)エチル]-2a, 3, 4, 5-テトラヒドロベンズ [cd] インドール-2 (1H) -オン

2a-(2-ブロモエチル)-2a, 3, 4, 5-テトラヒドロベンズ [cd] インドール-2 (1H) -オン (140mg, 0.5mmol)、4-(2-メトキシフェニル)ピペラジン (148mg, 0.77mmol) 及び炭酸カリウム (138mg, 1mmol) を無水N,Nジメチルホルムアミド (5ml) 中、室温で2時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (50ml)、水 (50ml) を加えた。酢酸エチルを水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去することにより得られた物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、上記目的物を63mg (収率32%) 得た。

得られたフリー体を塩酸飽和メタノールに溶解することによって、塩酸塩を得た。

¹H-NMR (CDCl₃ - D₂O) δ 1.31 (1H, m), 1.75 (1H, m), 2.08 - 2.30 (4H, m), 2.45 - 3.02 (8H, m), 3.17 (4H, m), 3.83 (3H, s), 6.69 (1H, d), 6.79 - 7.03 (5H, m), 7.12 (1H, dd); マススペクトル EI m/z 391 (M)⁺。

実施例48 2a-[2-(4-フェニルピペラジニル)エチル]-2a, 3, 4, 5-テトラ

ヒドロベンズ [cd] インドール-2 (1H) -オン

2a- (2-ブロモエチル) -2a, 3, 4, 5-テトラヒドロベンズ [cd] インドール -
2 (1H) -オン (280mg, 1mmol)、4-フェニルピペラジン344mg (1mmol) 及び炭
酸カリウム0.3g、無水N,Nジメチルホルムアミド (10ml) を用い、実施例47と同
様にして上記化合物37mgを得た (収率9.7%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.26 (1H, m), 1.83 (1H, m), 2.01 (2H, m), 2.27 (3
H, m), 2.24 (2H, m), 2.45 (4H, m), 2.63 (1H, m), 2.63 (1H, m), 3.05
(4H, m), 6.68 (1H, d), 6.81 - 6.91 (4H, m), 7.13 (1H, dd), 7.23 (1
H, br s); マススペクトル EI m/z 361 (M)⁺。

実施例49 2a- [3- (4-フェニルピペラジニル) プロピル] -2a, 3, 4, 5-テトラ
ヒドロベンズ [cd] インドール-2 (1H) -オン

2a- (3-ブロモプロピル) -2a, 3, 4, 5-テトラヒドロベンズ [cd] インドール
-2 (1H) -オン (140mg, 0.5mmol)、4-フェニルピペラジン (162mg, 1mmol)
及び炭酸カリウム (210mg, 1.5mmol) を無水N,Nジメチルホルムアミド (6ml) を
用い、実施例47と同様にして上記化合物95mgを得た (収率51%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.34 (3H, m), 1.86 (3H, m), 2.12 (2H, m), 2.29 (2
H, m), 2.50 (4H, m), 2.65 (1H, m), 2.83 (1H, m), 3.16 (4H, m), 6.68
(1H, d), 6.80 - 6.95 (4H, m), 7.12 (1H, dd), 7.23 - 7.28 (3H, m), 7.4
3 (1H, br s); マススペクトル EI m/z 375 (M)⁺。

実施例50 2a- [4- {4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシ-ピペリジニル} ブチル] -2a, 3, 4, 5 -テトラヒドロベンズ [cd] インドール-2 (1H) -オン

2a- (4-ブロモブチル) -2a, 3, 4, 5 -テトラヒドロベンズ [cd] インドール-2 (1H) -オン (390mg, 1.3mmol)、4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジン (290mg, 1.4mmol)、及び炭酸カリウム (260mg, 1.9mmol) を無水N, N-ジメチルホルムアミド (10ml) 中、60℃で3時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣に酢酸エチル、水を加えた。酢酸エチルにより反応生成物を抽出した後、それを飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去することにより得られた物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、上記目的物を490mg (1.1mmol, 収率90%) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.01 - 1.16 (1H, m), 1.27 - 1.40 (2H, m), 1.41 - 1.58 (1H, m), 1.67 - 1.92 (6H, m), 2.05 - 2.23 (4H, m), 2.32 - 2.52 (4H, m), 2.60 - 2.70 (1H, m), 2.77 - 2.90 (3H, m), 6.68 (1H, d, J=8.0Hz), 6.80 (1H, d, J=7.6Hz), 7.11 (1H, dd), 7.30 (2H, d, J=8.0Hz), 7.42 (2H, d), 7.68 (1H, br s) ; MW 439.00 (C₂₆H₃₁ClN₂O₂) ; マススペクトル EI m/z 438 : 440 (強度比 3 : 1) (M)⁺

得られたフリー体を塩酸飽和メタノールに溶解することによって、塩酸塩を得た。MW (C₂₆H₃₂Cl₂N₂O₂) 475.46 ; マススペクトル EI m/z 438 : 440 (強度比 3 : 1) (M-HCl)⁺

実施例51 2a- [4- (4-ヒドロキシ-4-フェニル-ピペリジニル) ブチル] -2a, 3, 4, 5 -テトラヒドロベンズ [cd] インドール-2 (1H) -オン

4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシ-ピペリジンに代えて、4-ヒドロキシ-4-フェニル-ピペリジンを用いた他は実施例50 と同様の方法で合成した (収率99%) 。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.02 - 1.15 (1H, m), 1.28 - 1.91 (9H, m), 2.05 - 2.20 (4H, m), 2.25 - 2.43 (4H, m), 2.59 - 2.69 (1H, m), 2.71 - 2.90 (3H, m), 6.67 (1H, d, J=7.6Hz), 6.81 (1H, d, J=7.6Hz), 7.12 (1H, dd), 7.23 - 7.51 (6H, m) ; MW 404.55 (C₂₆H₃₂N₂O₂) ; マススペクトル EI m/z 404 (M)⁺ 得られたフリー体を塩酸飽和メタノールに溶解することによって、塩酸

塩を得た。MW ($C_{28}H_{33}ClN_2O_2$) 441.02 ; マススペクトル ES m/z 405 (M-HCl+H)⁺

実施例52 2a- [4- (4-シアノ-4-フェニル-ピペリジニル) ブチル] -2a, 3, 4, 5-テトラヒドロベンズ [cd] インドール-2 (1H) -オン

4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシ-ピペリジンに代えて、4-シアノ-4-フェニル-ピペリジンを用いた他は実施例50 と同様の方法で合成した (収率35%) 。
¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.03 - 1.14 (1H, m), 1.25 - 1.50 (4H, m), 1.75 - 1.92 (3H, m), 2.03 - 2.20 (6H, m), 2.30 - 2.47 (4H, m), 2.61 - 2.70 (1H, m), 6.67 (1H, d, J=7.6Hz), 6.81 (1H, d, J=7.6Hz), 7.12 (1H, dd), 7.23 - 7.51 (6H, m) ; MW 413.56 ($C_{27}H_{31}N_3O$) ; マススペクトル EI m/z 413 (M)⁺ 得られたフリー体を塩酸飽和メタノールに溶解することによって、塩酸塩を得た。MW ($C_{27}H_{32}ClN_3O$) 450.2 ; マススペクトル PB m/z 414 (M-HCl+H)⁺

実施例53 1-t-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシ-4-フェニルピペリジン

4-ヒドロキシ-4-フェニルピペリジン (1.0g, 5.6mmol) を水 (5ml) と1,4-ジオキサン (5ml) の混合溶媒に溶解し、その溶液に炭酸水素ナトリウム (950mg, 11 mmol) 、及び、ジ-t-ブチルジカーボネート (1.9g, 8.5mmol) を加え、室温で4時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣にジクロロメタン、水を加えた。ジクロロメタンにより反応生成物を抽出した後、それを水、及び、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去することによって得られた物質をヘキサンでよく洗浄し、上記目的物を1.5g (5.3mmol, 94%) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.48 (9H, s), 1.70 - 1.77 (2H, m), 1.91 - 2.08 (2H, m), 3.18 - 3.32 (2H, m), 3.92 - 4.15 (2H, m), 7.26 - 7.30 (1H, m), 7.37 (1H, dd, J=6.1Hz, 6.9Hz), 7.37 (1H, dd, J=6.1Hz, 7.3Hz), 7.47 - 7.49 (2H, m) ; MW 277.36 ($C_{18}H_{23}NO_3$) ; マススペクトル ES m/z 278 (M+H)⁺

実施例54 1-t-ブトキシカルボニル-4-メトキシ-4-フェニルピペリジン

1-t-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシ-4-フェニルピペリジン (300mg, 1.1mmol) をテトラヒドロフラン (9ml) に溶解した後、水素化ナトリウム (43mg, 1.1mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。その反応液にヨウ化メチル (0.1ml, 1.6mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。その反応液にヨウ化メチル (0.1ml, 1.6mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。その反応液にヨウ化メチル (0.1ml, 1.6mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。

ol)を加え、更に17時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣に酢酸エチル、水を加えた。酢酸エチルにより反応生成物を抽出した後、それを水、及び、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去することによって得られた物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、上記目的物質を240mg (0.82mmol, 収率76%)で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.47 (9H, s), 1.77 - 1.92 (2H, m), 1.95 - 2.07 (2H, m), 3.17 - 3.10 (2H, m), 3.83 - 4.06 (2H, m), 7.25 - 7.40 (5H, m) ; MW 291.39 ($\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_3$) ; マススペクトル EI m/z 291 (M)⁺

実施例55 4-メトキシ-4-フェニルピペリジン

1-*t*-ブトキシカルボニル-4-メトキシ-4-フェニルピペリジン (150mg, 0.51mmol) を1,4-ジオキサン (20ml) と濃塩酸 (10ml) の混合溶媒に溶解し、0°Cでしばらく攪拌した後、徐々に昇温し、1時間半かけて室温にした。反応液に水酸化ナトリウム水溶液 (1N) を加えて中和した後、溶媒を減圧留去した。残渣に酢酸エチル、水を加え、酢酸エチルで反応生成物を抽出した後、それを水、及び、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去することにより、上記目的物を49mg (0.25mmol, 収率49%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.84 - 1.92 (2H, m), 1.99 - 2.05 (2H, m), 2.90 - 2.99 (5H, m), 3.03 - 3.11 (2H, m), 7.24 - 7.43 (5H, m) ; MW 191.27 ($\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}$) ; マススペクトル EI m/z 191 (M)⁺

実施例56 2a- [4- (4-メトキシ-4-フェニル-ピペリジニル) ブチル] -2a, 3, 4, 5 -テトラヒドロベンズ [cd] インドール-2 (1H) -オン

4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシ-ピペリジンに代えて、4-メトキシ-4-フェニルピペリジンを用いた他は実施例50 と同様の方法で合成した (収率96%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.04 - 1.16 (1H, m), 1.25 - 1.31 (2H, m), 1.36 - 1.50 (1H, m), 1.76 - 1.92 (4H, m), 1.99 - 2.20 (6H, m), 2.38 - 2.53 (4H, m), 2.60 - 2.69 (1H, m), 2.77 - 2.89 (3H, m), 2.95 (3H, s), 6.67 (1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 6.80 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.11 (1H, dd), 7.24 - 7.40 (5H, m), 7.43 (1H, br s) ; MW 418.58 ($\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_2$) ; マススペクトル EI m/z 418 (M)⁺ 得られたフリー体を塩酸飽和メタノールに溶解することによって、塩酸

塩を得た。MW ($C_{27}H_{35}ClN_2O_2$) 455.04 ; マススペクトル EI m/z 418 ($M-HCl$)⁺

実施例57 1-ベンジル-4-フェニル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン

1, 2, 3, 6-テトラヒドロ-4-フェニルピリジン (410mg, 2.6mmol)、ベンズアルデヒド (300mg, 2.9mmol)、トリアセトキシホウ素化ナトリウム (1.1g, 5.2mmol)、及び、酢酸 (1.5ml, 26mmol) をジクロルエタン中、室温で14時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、その溶液を水酸化ナトリウム水溶液 (1N)、及び、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、上記目的物を330mg (1.3mmol, 収率45%) 得た。

¹H-NMR ($CDCl_3$) δ 2.54 - 2.60 (2H, m), 2.72 (2H, dd, $J=5.9Hz, 5.5Hz$), 3.18 (2H, dd, $J=2.7Hz, 6.3Hz$), 3.64 (2H, s), 6.05 - 6.08 (1H, m), 7.20 - 7.40 (10H, m) ; MW 249.36 ($C_{18}H_{19}N$) ; マススペクトル EI m/z 249 (M)⁺

実施例58 1-ベンジル-4-メチル-4-フェニル-ピペリジン塩酸塩

1-ベンジル-4-フェニル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン (160mg, 0.64mmol) を無水テトラヒドロフラン (2ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、-10~-20°C においてn-ブチルリチウムヘキサン溶液 (0.64mmol) を滴下した後、15分間攪拌した。反応液を-50~-60°Cに冷却した後、ヨードメタン (0.13ml, 2.1mmol) を滴下し、-20°Cまで徐々に温度を上げながら更に2時間攪拌した。反応液に飽和食塩水を加えた後、酢酸エチルにより反応生成物を抽出、抽出液を水、及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。その残渣をメタノール (2ml) に溶解した後、パラジウム炭素 (40mg) を加え、水素雰囲気下、室温で38時間攪拌した。反応液を濾過し、母液に塩酸飽和メタノールを加えた後、溶媒を減圧留去することにより得られた結晶を少量の酢酸エチルで洗浄することにより、上記目的物を83mg (0.28mmol, 収率43%) 得た。

¹H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.21 (3H, s), 1.72- 1.83 (2H, m), 2.08 - 2.19 (2H, m), 2.36 - 2.56 (4H, m), 3.46 (2H, s), 7.20 - 7.40 (10H, m) ; MW 265.40 ($C_{19}H_{23}N$) ; マススペクトル FAB m/z 266 ($M+H$)⁺

実施例59 2a-[4-(4-メチル-4-フェニル-ピペリジニル)ブチル]-2a, 3, 4, 5-テトラヒドロベンズ[cd]インドール-2(1H)-オン

1-ベンジル-4-メチル-4-フェニルピペリジン (62mg, 0.24mmol) をエタノール (2ml) に溶解した後、パラジウム炭素(10mg)を加え、水素雰囲気下、室温で17時間攪拌した。反応液を濾過し、母液から溶媒を減圧留去することによって得られた物質を無水N,N-ジメチルホルムアミド (2ml) に溶解し、更に、2a-(4-ブロモブチル)-2a, 3, 4, 5-テトラヒドロベンズ[cd]インドール-2(1H)-オン (79mg, 0.26mmol)、及び炭酸カリウム (51mg, 0.37mmol)を加えた後、60℃で3時間攪拌した。反応液に酢酸エチル、水を加え、酢酸エチルによって反応生成物を抽出した後、それを飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去することによって得られた物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって分離精製し、上記目的物を50mg (0.12mmol, 収率53%) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.00 - 1.40 (6H, m), 1.43 - 1.60 (1H, m), 1.70 - 1.95 (6H, m), 2.00 - 2.70 (2H, m), 2.75 - 2.89 (2H, m), 6.65 (1H, d, J=7.8Hz), 6.79 (1H, d, J=7.8Hz), 7.11(1H, dd), 7.17 - 7.35 (5H, m), 7.41 (1H, br s); MW 402.58 (C₂₇H₃₃N₂O); マススペクトル TS m/z 403 (M+H)⁺

得られたフリー体を塩酸飽和メタノールに溶解することによって、塩酸塩を得た。MW (C₂₈H₃₅ClN₂O) 439.04; マススペクトル EI m/z 402 (M-HCl)⁺

実施例60 1-メチルベンズ[cd]インドール-2(1H)-オン

ベンズ[cd]インドール-2(1H)-オン (5.1g, 30mmol) を無水N,N-ジメチルホルムアミド (100ml) に溶解した後、水素化ナトリウム (60%含量, 1.2g, 30mmol)を加え、氷浴下で20分攪拌した。反応液にヨウ化メチル (2.6ml, 42mmol)を加えた後、更に室温で1時間反応させた。反応液に酢酸エチル (300ml)、及び水 (200ml)を加え、反応物を酢酸エチル中に抽出した。酢酸エチル層を分液、水洗後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥した。酢酸エチルを減圧留去することによって上記目的物4.7g (26mmol, 収率74%) を黄色結晶として得た。

MW 183.21 (C₁₂H₉NO); マススペクトル EI m/z 183 (M)⁺

実施例61 1-メチル-2a, 3, 4, 5-テトラヒドロベンズ[cd]インドール-2(1H)-オン

1-メチル-ベンズ [cd] インドール-2(1H)-オン (4.5g, 25mmol) にエタノール、及びラネーニッケル・スラリー (アルドリッチ社) を添加し、常圧下に接触還元を行った。水素吸収量1.15Lを観察した後反応を停止し、ラネーニッケルを濾過して除去し、濾液を濃縮して得た無色の油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することによって、上記目的物を3.8g (20mmol, 収率80%) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.31(1H, m), 1.91(1H, m), 2.14 (1H, m), 2.42 (1H, m), 2.64 (1H, m), 2.92 (1H, dd), 3.17 (3H, s), 3.28 (1H, dd), 6.61 (1H, d), 6.82 (1H, d), 7.17 (1H, t) ; MW 187.24 (C₁₂H₁₃NO) ; マススペクトル EI m/z 187 (M)⁺

実施例62 2a-(4-ブロモブチル)-1-メチル-2a, 3, 4, 5-テトラヒドロベンズ [cd] インドール-2(1H)-オン

1-メチル-2a, 3, 4, 5-テトラヒドロベンズ [cd] インドール-2(1H)-オン (3.7g, 20mmol) を無水N, N-ジメチルホルムアミド (50ml) に溶解し、水素化ナトリウム (60%含量, 800mg, 20mmol) を加え、室温で30分攪拌した。反応液を-10℃の水浴で冷却し、1,4-ジブロモブタン (7.0ml) を加え、1時間反応させると共に反応液の温度を室温まで上昇させた。反応液にジイソプロピルエーテル (150ml)、及び水 (100ml) を加え、反応生成物を抽出した後、有機層を3回水洗、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ジイソプロピルエーテルを減圧留去することによって得られた油状残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開系: ジイソプロピルエーテル) によって分離精製することにより、上記目的物を4.8g (15mmol, 収率75%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.15(1H, m), 1.30(2H, m), 1.66 - 1.92 (5H, m), 2.00 - 2.20 (2H, m), 2.66 (1H, m), 2.86 (1H, m), 3.17 (3H, s), 3.29 (2H, t), 6.64 (1H, d), 6.83 (1H, d), 7.17 (1H, t) ; MW 322.25 (C₁₈H₂₀NOBr) ; マススペクトル EI m/z 321:323 (強度比 1:1) (M)⁺

実施例63 2a-[4-(4-ヒドロキシ-4-フェニルピペリジニル)ブチル]-1-メチル-2a, 3, 4, 5-テトラヒドロベンズ [cd] インドール-2(1H)-オン

2a-(4-ブロモブチル)-1-メチル-2a, 3, 4, 5-テトラヒドロベンズ [cd]

インドール-2(1H)-オン (322mg, 1mmol)、4-ヒドロキシ-4-フェニルピペリジン (210mg, 1.2mmol)、炭酸水素ナトリウム (102mg, 1.2mmol)、及びエタノール (15ml) の混合物を油浴上で6.3時間加熱還流した、反応液を冷却し、析出した結晶を濾過することによって、上記目的物を226mg (0.54mmol, 収率54%) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 0.93 - 1.05 (1H, m), 1.12 - 1.49 (4H, m), 1.67 - 1.92 (5H, m), 2.06 - 2.20 (4H, m), 2.22 - 2.41 (4H, m), 2.60 - 2.77 (4H, m), 2.81 - 2.91 (1H, m), 3.17 (3H, s), 6.64 (1H, d, J=7.8Hz), 6.82 (1H, d, J=7.6Hz), 7.18 (1H, dd), 7.25 (1H, t, J=7.3Hz), 7.34 (2H, dd, J=8.0Hz), 7.50 (2H, d) ; MW 418.58 (C₂₁H₂₄N₂O₂) ; マススペクトル EI m/z 418 (M)⁺

実施例64 2a-[4-(4-メトキシ-4-フェニル-ピペリジニル)ブチル]-1-メチル-2a, 3, 4, 5-テトラヒドロベンズ [cd] インドール-2(1H)-オン

1-t-ブトキシカルボニル-4-メトキシ-4-フェニル-ピペリジン (510mg, 1.7mmol) をジクロロメタン (2ml) に溶解した後、トリフルオロ酢酸 (4ml) を加え、室温で30分間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、それを水酸化ナトリウム水溶液 (1N) で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去することによって得られた物質を無水N,N-ジメチルホルムアミド (2ml) に溶解し、更に、1-メチル-2a-(4-ブロモブチル)-2a, 3, 4, 5-テトラヒドロベンズ [cd] インドール-2(1H)-オン (450mg, 1.4mmol)、及び炭酸カリウム (290mg, 2.1mmol) を加えた後、60℃で3時間攪拌した。反応液に酢酸エチル、水を加え、酢酸エチルによって反応生成物を抽出した後、それを飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去することによって得られた物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって分離精製し、上記目的物を79mg (0.31mmol, 収率18%) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 0.93 - 1.06 (1H, m), 1.13 - 1.34 (2H, m), 1.40 - 1.51 (1H, m), 1.72 - 1.93 (4H, m), 1.96 - 2.20 (6H, m), 2.28 - 2.47 (4H, m), 2.60 - 2.81 (3H, m), 2.81 - 2.92 (1H, m), 2.95 (3H, s), 3.17 (3H, s), 6.63 (1H, d, J=7.6Hz), 6.82 (1H, d, J=8.0Hz), 7.18 (1H, dd), 7.24 - 7.39

(5H, m) ; MW 432.59 ($C_{28}H_{36}N_2O_2$) ; マススペクトル EI m/z 432 (M)⁺

実施例65 2a-[4-(4-アセチル-4-フェニル-ピペリジニル)ブチル]-2a, 3, 4, 5-テトラヒドロベンズ[cd]インドール-2(1H)-オン

2a-(3-ホルミルプロピル)-2a, 3, 4, 5-テトラヒドロベンズ[cd]インドール-2(1H)-オン(180mg, 0.72mmol)、4-アセチル-4-フェニルピペリジン塩酸塩(190mg, 0.79mmol)、酢酸(430mg, 7.2mmol)及びトリアセトキシホウ素化ナトリウム(310mg, 1.4mmol)を1,2-ジクロロエタン(3ml)中、室温で20時間攪拌した。反応液に酢酸エチル(80ml)を加え、水酸化ナトリウム水溶液(1N)及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去することによって得られた物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製することにより、上記目的物を74mg(0.17mmol, 収率24%)得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 0.98 - 1.11 (1H, m), 1.22 - 1.45 (5H, m), 1.72 - 1.93 (7H, m), 1.98 - 2.27 (6H, m), 2.37 - 2.49 (2H, m), 2.58 - 2.71 (3H, m), 2.77 - 2.87 (1H, m), 6.66 (1H, d, J=7.6Hz), 6.79 (1H, d, J=7.8Hz), 7.10 (1H, dd), 7.22 - 7.36 (5H, m), 7.48 (1H, br s) ; MW 430.59 ($C_{28}H_{34}N_2O_2$) ; マススペクトル EI m/z 430 (M)⁺

実施例66 6-アセチル-2a, 3, 4, 5-テトラヒドロベンズ[cd]インドール-2(1H)-オン

塩化アルミニウム11.5g(86.7mmol)の二硫化炭素懸濁液(100ml)に塩化アセチル3.1ml(43.4mmol)を加えて室温で30分間攪拌したのち、2a, 3, 4, 5-テトラヒドロベンズ[cd]インドール-2(1H)-オン5.0g(28.9mmol)の二硫化炭素溶液(150ml)を2時間かけて滴下した。さらに2時間加熱還流して、薄層クロマトグラフィーにて原料の消失を確認した後、室温にもどしてイソプロピルエーテルを加えた。上澄み液を傾斜により除き、残ったガム状物を酢酸エチルに溶解して水で洗浄した。水層は酢酸エチルより抽出して、有機層は合わせて乾燥して(Na_2SO_4)、減圧下溶媒を留去した。得られた油状物は酢酸エチル-イソプロピルエーテル、次いでメタノール-イソプロピルエーテルより再結晶させ、標題化合物3.5g(収率56%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.36 (1H, m), 1.86 (1H, m), 2.20 (1H, m), 2.42 (1H, m), 2.56 (3H, s), 2.97 (1H, m), 3.37 (2H, m), 6.81 (1H, d), 7.78 (1H, d), 9.46 (1H, s). EI m/z 215(M)⁺

さらに濾液は減圧下濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (300cc; 酢酸エチル-ヘキサン=1:2より溶出) により精製して標題化合物1.1g (収率18%) と 8-アセチル-2a, 3, 4, 5-テトラヒドロベンズ[cd]インドール-2(1H)-オン1.0g (収率17%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.33 (1H, m), 1.90 (1H, m), 2.17 (1H, m), 2.45 (1H, m), 2.57 (3H, s), 2.65 (1H, m), 2.95 (1H, dd), 3.27 (2H, dd), 6.83 (1H, d), 7.57 (1H, d), 9.32 (1H, s). EI m/z 215(M)⁺

実施例67 6-アセチル-2a-(4-ブロモブチル)-2a, 3, 4, 5-テトラヒドロベンズ[cd]インドール-2(1H)-オン

6-アセチル-2a, 3, 4, 5-テトラヒドロベンズ[cd]インドール-2(1H)-オン3.2g(14.9 mmol)のDMF溶液170mlを-5℃に冷却して、水素化ナトリウム0.7g(16.4mmol)を加えて0℃にて30分間攪拌したのち、-40℃に冷却した。1, 4-ジブロモブタン8.9ml(74.5mmol)を加えてアルゴン雰囲気下、徐々に昇温させながら一晩攪拌した。反応液は酢酸エチルより抽出して、水で洗浄した。乾燥(Na₂SO₄)後、減圧下溶媒を留去して得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (700cc; 酢酸エチル-ヘキサン=2:3より溶出) により精製し、さらに酢酸エチル-ヘキサンより再結晶させて標題化合物2.26g (収率43%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.43 (2H, m), 1.72-1.91 (4H, m), 2.12 (2H, m), 2.57 (3H, s), 3.11 (1H, m), 3.23 (1H, m), 3.30 (2H, t), 6.79 (1H, d), 7.76 (1H, d), 8.37 (1H, s).

実施例68 6-アセチル-2a-[4-(2-メトキシフェニルピペラジニル)ブチル]-2a, 3, 4, 5-テトラヒドロベンズ[cd]インドール-2(1H)-オン

6-アセチル-2a-(4-ブロモブチル)-2a, 3, 4, 5-テトラヒドロベンズ[cd]インドール-2(1H)-オン0.27g(0.77mmol)のDMF溶液7mlに2-メトキシフェニルピペラジン0.22g(1.16mmol)と炭酸カリウム0.32g(2.31mmol)を加えて室温で一晩攪拌した。反応液は酢酸エチルより抽出して、水で洗浄した。乾燥(Na₂SO₄)後、減圧下溶媒を

留去して得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（80cc;クロロホルム-メタノール=40:1より溶出）により精製して標題化合物0.28g（収率79%）を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.06 (1H, m), 1.24-1.48 (4H, m), 1.85 (3H, m), 2.10 (2H, m), 2.32 (2H, m), 2.56 (3H, s), 2.58 (4H, m), 3.05-3.14 (5H, m), 3.24 (1H, m), 3.84 (3H, s), 6.74 (1H, d), 6.83-7.00 (4H, m), 7.73 (1H, d), 8.77 (1H, s)

LC m/z 462(M+H)⁺

実施例69 6-アセチル-2a-[4-(1,2,3,6-テトラヒドロ-4-フェニルピリジニル)ブチル]-2a,3,4,5-テトラヒドロベンズ[cd]インドール-2(1H)-オン

6-アセチル-2a-(4-ブロモブチル)-2a,3,4,5-テトラヒドロベンズ[cd]インドール-2(1H)-オン0.20g(0.57mmol)と1,2,3,6-テトラヒドロ-4-フェニルピリジン168mg(0.86mmol)より実施例(68)に記載の方法で標題化合物57.6mg（収率24%）を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.09 (1H, m), 1.29-1.52 (4H, m), 1.85 (3H, m), 2.12 (2H, m), 2.36 (2H, m), 2.54 (2H, m), 2.55 (3H, s), 2.64 (2H, m), 3.11 (3H, m), 3.23 (1H, m), 6.01 (1H, m), 6.75 (1H, d), 7.19-7.36 (5H, m), 7.72 (1H, d), 8.73 (1H, s). LC m/z 429(M+H)⁺

実施例70 6-アセトキシ-2a-(4-ブロモブチル)-2a,3,4,5-テトラヒドロベンズ[cd]インドール-2(1H)-オン

2a-(4-ブロモブチル)-2a,3,4,5-テトラヒドロベンズ[cd]インドール-2(1H)-オン94mg(0.26mmol)の塩化メチレン溶液2mlを0°Cに冷却して、m-クロロ過安息香酸93mg(0.52mmol)とトリフルオロ酢酸21μl(0.26mmol)を加えた。室温、暗所で2時間攪拌した後、反応液はクロロホルムで抽出して、亜硫酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムの順で洗浄した。乾燥(Na₂SO₄)後、減圧下溶媒を留去して得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（20cc;酢酸エチル-ヘキサン=1:2より溶出）により精製して標題化合物88mg（収率89%）を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.27-1.52 (3H, m), 1.71-1.90 (5H, m), 2.12 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.59 (2H, m), 3.32 (2H, t), 6.71 (1H, d), 6.84 (1H, d), 8.72 (1H, s)

実施例71 6-アセトキシ-2a-[4-(2-メトキシフェニルピペラジニル)ブチル]-2a,

3, 4, 5-テトラヒドロベンズ[cd]インドール-2(1H)-オン

6-アセトキシ-2a-(4-ブロモブチル)-2a, 3, 4, 5-テトラヒドロベンズ[cd]インドール-2(1H)-オン300mg(0.82mmol)のDMF溶液2mlに、2-メトキシフェニルピペラジン315mg(1.64mmol)とN,N-ジイソプロピルエチルアミン0.57ml(3.28mmol)を加えて室温で一晩攪拌した。反応液は酢酸エチルより抽出して、水で洗浄した。乾燥(Na₂SO₄)後、減圧下溶媒を留去して得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(80cc;クロロホルム-メタノール=30:1より溶出)により精製して標題化合物143mg(収率36%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.16 (1H, m), 1.36 (3H, m), 1.44 (2H, m), 1.73-1.90 (4H, m), 2.30 (3H, s), 2.33 (2H, m), 2.59 (4H, m), 3.06 (4H, m), 3.85 (3H, s), 6.67 (1H, d), 6.83-7.00 (5H, m), 8.66 (1H, s).

LC m/z 462(M+H)⁺

実施例72 6-ヒドロキシ-2a-[4-(2-メトキシフェニルピペラジニル)ブチル]-2a,3, 4, 5-テトラヒドロベンズ[cd]インドール-2(1H)-オン

6-アセトキシ-2a-[4-(2-メトキシフェニルピペラジニル)ブチル]-2a, 3, 4, 5-テトラヒドロベンズ[cd]インドール-2(1H)-オン121mg(0.25mmol)のメタノール溶液にナトリウムメトキシドのメタノール溶液30mgを加えて室温で3時間攪拌した。減圧下溶媒を留去して、クロロホルム-酢酸エチルより再結晶させて標題化合物を定量的に得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.15 (1H, m), 1.34 (2H, m), 1.59 (3H, m), 1.76-1.85 (4H, m), 2.09 (2H, m), 2.49 (2H, m), 2.67-2.78 (4H, m), 3.20 (4H, m), 3.85 (3H, s), 6.54 (1H, d), 6.60 (1H, d), 6.85-7.03 (4H, m), 7.18 (1H, s). LC m/z 436(M+H)⁺

実施例73 6-アセトキシ-2a-[4-(1, 2, 3, 6-テトラヒドロ-4-フェニルピリジニル)ブチル]-2a, 3, 4, 5-テトラヒドロベンズ[cd]インドール-2(1H)-オン

6-アセトキシ-2a-(4-ブロモブチル)-2a, 3, 4, 5-テトラヒドロベンズ[cd]インドール-2(1H)-オン0.14g(0.38mmol)と1, 2, 3, 6-テトラヒドロ-4-フェニルピリジン0.15g(0.76mmol)より実施例(71)に記載の方法で標題化合物64mg(収率38%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.16 (1H, m), 1.34 (2H, m), 1.48 (2H, m), 1.84 (3H, m), 2.09 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.38 (2H, m), 2.57 (4H, m), 2.64 (2H, m), 3.10 (2H, m), 6.02 (1H, m), 6.68 (1H, d), 6.82 (1H, d), 7.19-7.37 (5H, m), 8.51 (1H, s). LC m/z 445(M+H)⁺

実施例74 6-ヒドロキシ-2a-[4-(1,2,3,6-テトラヒドロ-4-フェニルピリジニル)ブチル]-2a,3,4,5-テトラヒドロベンズ[cd]インドール-2(1H)-オン

6-アセトキシ-2a-[4-(1,2,3,6-テトラヒドロ-4-フェニルピリジニル)ブチル]-2a,3,4,5-テトラヒドロベンズ[cd]インドール-2(1H)-オンより実施例(72)に記載の方法で標題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.11 (1H, m), 1.30 (2H, m), 1.47 (2H, m), 1.82 (3H, m), 2.08 (2H, m), 2.37 (2H, m), 2.56-2.69 (5H, m), 2.77 (2H, m), 3.11 (2H, m), 6.04 (1H, m), 6.53 (1H, d), 6.59 (1H, d), 7.19-7.38 (5H, m), 7.98 (1H, s). LC m/z 403(M+H)⁺

実施例75 6-メトキシ-2a-(4-ブロモブチル)-2a,3,4,5-テトラヒドロベンズ[cd]インドール-2(1H)-オン

6-アセトキシ-2a-(4-ブロモブチル)-2a,3,4,5-テトラヒドロベンズ[cd]インドール-2(1H)-オン0.60g(1.64mmol)のメタノール溶液16mlにナトリウムメトキシドを加えて室温で3時間攪拌した。イオン交換樹脂アンバーリスト15で反応液を中和した後、樹脂を濾別して減圧下溶媒を留去した。得られた油状物をアセトン4mlに溶解して、ヨウ化メチル2mlと炭酸カリウム水溶液2mlを加えて室温で一晩攪拌した。反応液は酢酸エチルで抽出して、1N塩酸で洗浄した。乾燥(Na₂SO₄)後、減圧下溶媒を留去して得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(100cc:酢酸エチル-ヘキサン=1:2より溶出)により精製して標題化合物0.31g(収率56%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.18-1.48 (3H, m), 1.70-1.93 (5H, m), 2.09 (2H, m), 2.61 (1H, m), 2.78 (1H, m), 3.07 (2H, t), 3.79 (3H, s), 6.61 (1H, d), 6.65 (1H, d), 8.22 (1H, s).

実施例76 6-メトキシ-2a-[4-(2-メトキシフェニルピペラジニル)ブチル]-2a,3,4,5-テトラヒドロベンズ[cd]インドール-2(1H)-オン

6-メトキシ-2a-(4-ブロモブチル)-2a, 3, 4, 5-テトラヒドロベンズ[cd]インドール-2(1H)-オン135mg(0.40mmol)と2-メトキシフェニルピペラジン153mg(0.80mmol)より実施例(68)に記載の方法で標題化合物159mg(収率88%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.12 (1H, m), 1.25-1.48 (5H, m), 1.73-1.89 (3H, m), 2.09 (2H, m), 2.30 (2H, m), 2.61 (5H, m), 2.78 (1H, m), 3.05 (3H, m), 3.77 (3H, s), 3.83 (3H, s), 6.58 (1H, d), 6.62 (1H, d), 6.82-6.99 (4H, m), 8.87 (1H, s).
LC m/z 450(M+H)⁺

実施例77 6-メトキシ-2a-[4-(1, 2, 3, 6-テトラヒドロ-4-フェニルピリジニル)ブチル]-2a, 3, 4, 5-テトラヒドロベンズ[cd]インドール-2(1H)-オン

6-メトキシ-2a-(4-ブロモブチル)-2a, 3, 4, 5-テトラヒドロベンズ[cd]インドール-2(1H)-オン135mg(0.40mmol)と1, 2, 3, 6-テトラヒドロ-4-フェニルピリジン156mg(0.80mmol)より実施例(68)に記載の方法で標題化合物83mg(収率50%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.14 (1H, m), 1.34 (2H, m), 1.47 (2H, m), 1.75-1.90 (3H, m), 2.10 (2H, m), 2.35 (2H, m), 2.52-2.64 (5H, m), 2.77 (1H, m), 3.08 (2H, m), 3.79 (3H, s), 6.01 (1H, m), 6.59 (1H, d), 6.63 (1H, d), 7.19-7.37 (5H, m), 8.07 (1H, s). LC m/z 417(M+H)⁺

実施例78 6-メトキシカルボニル-2a-(4-ブロモブチル)-2a, 3, 4, 5-テトラヒドロベンズ[cd]インドール-2(1H)-オン

塩化アルミニウム1.95g(14.61mmol)の1, 2-ジクロロエタン懸濁液(30ml)にトリホスゲン1.44g(4.87mmol)を加えて0℃に冷却した。2a-(4-ブロモブチル)-2a, 3, 4, 5-テトラヒドロベンズ[cd]インドール-2(1H)-オン1.50g(1.64mmol)の1, 2-ジクロロエタン溶液30mlを加えて、さらに0℃で2時間攪拌した。反応液にメタノールを50ml加えて室温で1時間攪拌した後、クロロホルムで抽出して、1N塩酸で洗浄した。乾燥(Na₂SO₄)後、減圧下溶媒を留去して得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(300cc:酢酸エチル-ヘキサン=1:1より溶出)により精製して、さらに酢酸エチル-ヘキサンより再沈殿させて標題化合物0.63g(収率35%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.23 (1H, m), 1.41 (1H, m), 1.71-1.92 (5H, m), 2.14 (2H

, m), 3.08 (1H, m), 3.30 (3H, m), 3.87 (3H, s), 6.81 (1H, d), 7.94 (1H, d), 8.76 (1H, s).

実施例79 6-メトキシカルボニル-2a-[4-(2-メトキシフェニルピペラジニル)ブチル]-2a, 3, 4, 5-テトラヒドロベンズ[cd]インドール-2(1H)-オン

6-メトキシカルボニル-2a-(4-ブロモブチル)-2a, 3, 4, 5-テトラヒドロベンズ[cd]インドール-2(1H)-オン300mg(0.82mmol)と2-メトキシフェニルピペラジン315mg(1.64mmol)より実施例(68)に記載の方法で標題化合物311mg(収率79%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.06 (1H, m), 1.34 (3H, m), 1.50 (2H, m), 1.86 (4H, m), 2.11 (2H, m), 2.41 (2H, m), 2.71 (3H, m), 3.07 (4H, m), 3.29 (1H, m), 3.84 (3H, s), 3.86 (3H, s), 6.74 (1H, d), 6.83-7.01 (4H, m), 7.91 (1H, d), 9.20 (1H, s). LC m/z 478(M+H)⁺

実施例80 6-メトキシカルボニル-2a-[4-(1,2,3,6-テトラヒドロ-4-フェニルピリジニル)ブチル]-2a, 3, 4, 5-テトラヒドロベンズ[cd]インドール-2(1H)-オン

6-メトキシカルボニル-2a-(4-ブロモブチル)-2a, 3, 4, 5-テトラヒドロベンズ[cd]インドール-2(1H)-オン270mg(0.74mmol)と1,2,3,6-テトラヒドロ-4-フェニルピリジン288mg(1.48mmol)より実施例(68)に記載の方法で標題化合物267mg(収率81%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.07 (1H, m), 1.30-1.49 (4H, m), 1.85 (3H, m), 2.12 (2H, m), 2.35 (2H, m), 2.52 (2H, m), 2.63 (2H, t), 3.08 (3H, m), 3.28 (1H, m), 3.85 (3H, s), 6.01 (1H, m), 6.74 (1H, d), 7.18-7.35 (5H, m), 7.91 (1H, d), 9.32 (1H, s). LC m/z 445(M+H)⁺

実施例81 6-カルバモイル-2a-[4-(2-メトキシフェニルピペラジニル)ブチル]-2a, 3, 4, 5-テトラヒドロベンズ[cd]インドール-2(1H)-オン

6-メトキシカルボニル-2a-[4-(2-メトキシフェニルピペラジニル)ブチル]-2a, 3, 4, 5-テトラヒドロベンズ[cd]インドール-2(1H)-オン100mg(0.21mmol)のメタノール溶液(3ml)に10%水酸化リチウム水溶液(1ml)を加えて30時間加熱還流した。室温にもどして5N塩酸を加えて反応液を酸性にした。生じた不溶物を濾過して、水で洗浄した後、減圧下乾燥してカルボン酸誘導体92mg(収率94%)を得た。次い

で、このカルボン酸誘導体30mg(0.06mmol)をDMF(1ml)に溶解して、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)20mg(0.10mmol)と1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBt)13mg(0.10mmol)を加えて室温で3時間攪拌した後、0℃に冷却して28%アンモニア水1mlを加えてさらに室温で2時間攪拌した。減圧下溶媒を留去して、ダイヤイオンHP-20(三菱化学)に吸着させた。水:メタノール=10:1(300ml)、同1:1(200ml)次いでメタノール(300ml)で溶出して標題化合物26mg(収率86%)を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 0.91 (1H, m), 1.19 (3H, m), 1.34 (2H, m), 1.67-1.84 (3H, m), 1.96 (1H, m), 2.06 (1H, m), 2.23 (2H, m), 2.50 (4H, br s), 2.92 (5H, m), 3.73 (3H, s), 6.66 (1H, d), 6.76-6.91 (4H, m), 7.36 (1H, d).

LC m/z 463(M+H)⁺

実施例82 6-カルバモイル-2a-[4-(1,2,3,6-テトラヒドロ-4-フェニルピリジニル)ブチル]-2a,3,4,5-テトラヒドロベンズ[cd]インドール-2(1H)-オン

6-メトキシカルボニル-2a-[4-(1,2,3,6-テトラヒドロ-4-フェニルピリジニル)ブチル]-2a,3,4,5-テトラヒドロベンズ[cd]インドール-2(1H)-オンより実施例81に記載の方法で標題化合物(収率48%)を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 1.03 (1H, m), 1.33 (2H, m), 1.64 (1H, m), 1.72 (1H, m), 1.86 (2H, m), 2.07 (1H, m), 2.20 (1H, m), 2.37 (2H, m), 2.56 (2H, m), 2.69 (2H, t), 2.95-3.11 (3H, m), 3.45 (1H, m), 6.07 (1H, m), 6.76 (1H, d), 7.19-7.40 (5H, m), 7.46 (1H, d). LC m/z 430(M+H)⁺

実施例83 6-ブロモ-2a-(4-ブロモブチル)-2a,3,4,5-テトラヒドロベンズ[cd]インドール-2(1H)-オン

2a-(4-ブロモブチル)-2a,3,4,5-テトラヒドロベンズ[cd]インドール-2(1H)-オン0.50g(1.62mmol)の1,2-ジクロロエタン溶液20mlを-20℃に冷却して臭素0.10ml(1.94mmol)を加えた。さらに-20℃で1時間攪拌して反応液をクロロホルムで抽出して、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液の順で洗浄した。乾燥(Na₂SO₄)後、減圧下溶媒を留去して、酢酸エチル-ヘキサンより再沈殿させて標題化合物0.54g(収率86%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.19-1.52 (3H, m), 1.70-2.00 (5H, m), 2.14 (2H, m), 2.7

4 (2H, t), 3.31 (2H, t), 6.64 (1H, d), 7.34 (1H, d), 8.61 (1H, s).

実施例84 6-ブロモ-2a-[4-(2-メトキシフェニルピペラジニル)ブチル]-2a, 3, 4, 5-テトラヒドロベンズ[cd]インドール-2(1H)-オン

6-ブロモ-2a-(4-ブロモブチル)-2a, 3, 4, 5-テトラヒドロベンズ[cd]インドール-2(1H)-オン220mg(0.57mmol)と2-メトキシフェニルピペラジン219mg(1.14mmol)より実施例68に記載の方法で標題化合物246mg(収率87%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.08 (1H, m), 1.26-1.46 (4H, m), 1.72-1.96 (3H, m), 2.14 (2H, m), 2.31 (2H, m), 2.59 (4H, br s), 2.73 (2H, t), 3.06 (4H, br s), 3.84 (3H, s), 6.57 (1H, d), 6.83-7.00 (4H, m), 7.31 (1H, d), 9.04 (1H, s).

LC-MS m/z 498, 500(1:1)(M+H)⁺

実施例85 6-ブロモ-2a-[4-(1,2,3,6-テトラヒドロ-4-フェニルピリジニル)ブチル]-2a, 3, 4, 5-テトラヒドロベンズ[cd]インドール-2(1H)-オン

6-ブロモ-2a-(4-ブロモブチル)-2a, 3, 4, 5-テトラヒドロベンズ[cd]インドール-2(1H)-オン220mg(0.57mmol)と1,2,3,6-テトラヒドロ-4-フェニルピリジン222mg(1.14mmol)より実施例68に記載の方法で標題化合物194mg(収率73%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.11 (1H, m), 1.31 (2H, m), 1.46 (2H, m), 1.72-1.93 (3H, m), 2.13 (2H, m), 2.35 (2H, m), 2.52 (2H, m), 2.63 (2H, t), 2.72 (2H, t), 3.08 (2H, m), 6.01 (1H, m), 6.59 (1H, d), 7.19-7.31 (6H, m), 9.16 (1H, s).

LC m/z 465, 467(1:1)(M+H)⁺

実施例86 6-ニトロ-2a-(4-ブロモブチル)-2a, 3, 4, 5-テトラヒドロベンズ[cd]インドール-2(1H)-オン

2a-(4-ブロモブチル)-2a, 3, 4, 5-テトラヒドロベンズ[cd]インドール-2(1H)-オン100mg(0.32mmol)を酢酸2mlに溶解して15℃に冷却した。これに無水酢酸46μl(0.48mmol)と硝酸19μl(0.48mmol)の酢酸溶液(1ml)を加えて、さらに15℃で一晩攪拌した。反応液をクロロホルムで抽出して、水、炭酸水素ナトリウム水溶液の順で洗浄した。乾燥(Na₂SO₄)後、減圧下溶媒を留去して、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(20cc; 酢酸エチル-ヘキサン=1:2より溶出)により精製して標題化合物84mg(収率73%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.25 (1H, m), 1.46 (2H, m), 1.73-2.02 (5H, m), 2.18 (2H

, m), 3.24 (2H, m), 3.33 (2H, t), 6.89 (1H, d), 8.15 (1H, d), 9.07 (1H, s).

El m/z 352.354(1:1)(M+H)⁺

実施例87 2a-[4-[4-(2-ピリジル)ピペラジニル]ブチル]-2a, 3, 4, 5-テトラヒドロベンズ[cd]インドール-2(1H)-オン

2a-(4-ブロモブチル)-2a, 3, 4, 5-テトラヒドロベンズ[cd]インドール-2(1H)-オン(147mg、0.48mmol)、1-(2-ピリジル)ピペラジン(86mg、0.53mmol)及び炭酸カリウム(99mg、0.72mmol)を無水N,Nジメチルホルムアミド(2ml)中、60℃で一晩攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣に酢酸エチル、水を加えた。酢酸エチルにより反応生成物を抽出した後、それを飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去することにより得られた物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、上記目的物を190mg(0.48mmol、収率100%)得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.03 - 1.52 (5H, m), 1.75 - 1.92 (5H, m), 2.06 - 2.19 (2H, m), 2.22 - 2.34 (2H, m), 2.60 - 2.69 (1H, m), 2.79 - 2.89 (1H, m), 3.47 - 3.52 (4H, m), 6.59 - 6.63 (2H, s), 6.67 (1H, d, J=7.4Hz), 6.80 (1H, d, J=7.8Hz), 7.17 (1H, dd), 7.46 (1H, d, J=8.0, 7.6, 2.0Hz), 7.62 (1H, br s), 8.17 (1H, m); MW 390.53 (C₂₄H₃₀N₄O); マススペクトル LC m/z 391 (M+H)⁺。

得られたフリー体を塩酸飽和メタノールに溶解することによって、塩酸塩を得た。MW 426.99 (C₂₄H₃₁ClN₄O); マススペクトル LC m/z 391 (M-HCl+H)⁺。

実施例88 2a-[4-[4-(2-ピリミジル)ピペラジニル]ブチル]-2a, 3, 4, 5-テトラヒドロベンズ[cd]インドール-2(1H)-オン

1-(2-ピリジル)ピペラジンに代えて、1-(2-ピリミジル)ピペラジン塩酸塩を用いた他は、実施例87と同様に合成した(収率79%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.02 - 1.14 (1H, m), 1.26 - 1.51 (4H, m), 1.75 - 1.92 (3H, m), 2.06 - 2.18 (2H, m), 2.22 - 2.34 (2H, m), 2.60 - 2.70 (1H, m), 2.80 - 2.90 (1H, m), 3.77 - 3.79 (4H, m), 6.47 (1H, dd, J=4.7, 1.6Hz), 6.66 (1H, d, J=7.8Hz), 6.80 (1H, d, J=7.8Hz), 7.28 (1H, br s)

, 8.29 (2H, dd) ; MW 391.52 ($C_{23}H_{29}N_5O$) ; マススペクトル FAB m/z 392 ($M+H$)⁺.

得られたフリー体を塩酸飽和メタノールに溶解することによって、塩酸塩を得た。MW 427.98 ($C_{23}H_{30}ClN_5O$) ; マススペクトル LC m/z 391 ($M-HCl$)⁺

実施例89 2a- [4- {4- (6- (トリフルオロメチル) ピリド-2-イル) ピペラジニル} ブチル] -2a, 3, 4, 5-テトラヒドロベンズ [cd] インドール-2 (1H) -オン

1- (2-ピリジル) ピペラジンに代えて、1- (6- (トリフルオロメチル) ピリド-2-イル) ピペラジンを用いた他は、実施例87 と同様に合成した (収率80%)。

¹H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.04 - 1.17 (1H, m), 1.29 - 1.52 (4H, m), 1.71 - 1.92 (3H, m), 2.06 - 2.20 (2H, m), 2.22 - 2.36 (2H, m), 2.41 - 2.50 (4H, m), 2.60 - 2.70 (1H, m), 2.80 - 2.90 (1H, m), 3.52 - 3.60 (4H, m), 6.67 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 6.74 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 6.81 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 6.92 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.12 (1H, dd), 7.40 (1H, br s), 7.55 (1H, dd) ; MW 458.53 ($C_{25}H_{29}F_3N_4O$) ; マススペクトル TSP m/z 459 ($M+H$)⁺.

得られたフリー体を塩酸飽和メタノールに溶解することによって、塩酸塩を得た。MW 494.99 ($C_{25}H_{30}ClF_3N_4O$) ; マススペクトル TSP m/z 459 ($M-HCl$)⁺

実施例90 2a- [4- {4- (3- (トリフルオロメチル) ピリド-2-イル) ピペラジニル} ブチル] -2a, 3, 4, 5-テトラヒドロベンズ [cd] インドール-2 (1H) -オン

1- (2-ピリジル) ピペラジンに代えて、1- (3- (トリフルオロメチル) ピリド-2-イル) ピペラジンを用いた他は、実施例87 と同様に合成した (収率81%)。

¹H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.03 - 1.14 (1H, m), 1.30 - 1.50 (4H, m), 1.76 - 1.92 (3H, m), 2.06 - 2.19 (2H, m), 2.25 - 2.35 (2H, m), 2.47 - 2.54 (4H, m), 2.60 - 2.70 (1H, m), 2.80 - 2.90 (1H, m), 3.26 - 3.34 (4H, m), 6.67 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 6.80 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 6.91 - 6.95 (1H, m), 7.11 (1H, dd), 7.31 (1H, br s), 7.81 - 7.83 (1H, m), 8.39 - 8.40 (1H, m) ; MW 458.53 ($C_{25}H_{29}F_3N_4O$) ; マススペクトル TSP m/z 459 ($M+H$)⁺.

得られたフリー体を塩酸飽和メタノールに溶解することによって、塩酸塩を得た。MW 494.99 ($C_{23}H_{30}ClF_3N_4O$) ; マススペクトル TSP m/z 459 (M-HCl)⁺

試験例 1 5-HT₁受容体との結合親和性試験

ヒトのセロトニン5-HT₁受容体サブタイプを発現する培養細胞をアッセイ緩衝液 (10mM MgCl₂, 0.2mM EDTA, 0.001%パルジリンおよび0.1%アスコルビン酸を含む50mM Tris-HCl pH7.4) 中で収穫し、ポッター型ホモジェナイザーでホモジェナイズした後に、膜画分を4℃で39000gで20分間遠心分離した。得られたペレットに、直径10cmの培養シャーレ1枚分の細胞当たり1mlのアッセイ緩衝液を加えて再懸濁させ、再度ホモジェナイズした。この試験は、最終濃度1nM [³H]-5-CT (カルボキサミドトリプタミン) および1~1000nMの実施例1~90中の一般式 (I) で表される化合物で行った。反応系には、膜画分懸濁液100μlを加えて最終アッセイ容量を500μlにし、反応は37℃で15分間インキュベーションして行った。GF/Bフィルター上で迅速濾過させることによりインキュベーションを停止させ、6mlの冷却50mM Tris-HCl (pH7.4) で洗浄した。放射活性はバックカード液体シンチレーションカウンターで計測した。非特異的結合は10μMメテルゴリンにより決定し、これとの差から特異的結合を算出した。各化合物のIC₅₀を非線形最小二乗法回帰分析により決定し、これから解離定数K_iを計算した。

この試験において本発明によって提供される一般式 (I) で表される化合物の多くの5-HT₁受容体に対するK_i値が0.001 μM~1 μMであることが確認された。

試験例 2 5-HT₂受容体との結合親和性試験

ラット脳大脳皮質を10倍量の0.32M シュウクロース液中でホモジナイズし、900xgで10分間の遠心分離により得た上清を、さらに11,500xgで20分間遠心分離した。得られた沈査に500mM Tris-HCl (pH7.4) 緩衝液を加え再懸濁後、39,900xgで20分間遠心分離し、得られた沈査をP2画分とした。P2画分を、1nMの [³H] ケタンセリンおよび本発明化合物を含む50mM Tris-HCl (pH7.4) 緩衝液中で37℃で15分間インキュベートし、反応後、ワットマンGF/Bガラスフィルターで濾過した。フィルターの³H放射活性を液体シンチレーションカウンターにより計測した。非特異的結合は10μMケタンセリン存在下により決定し、これとの差から特異的結合

を算出した。各化合物の IC_{50} を非線形最小二乗法回帰分析により決定し、これから解離定数 K_i を計算した。それにより求めた5-HT₂の解離定数と試験例1より得られた5-HT₇の解離定数とその比を下表に示した。下表の結果からわかるように、5-HT₂の受容体に対しても本願発明の化合物は親和性を示すが、それらは5-HT₇の受容体により選択的に結合することが明らかになった。

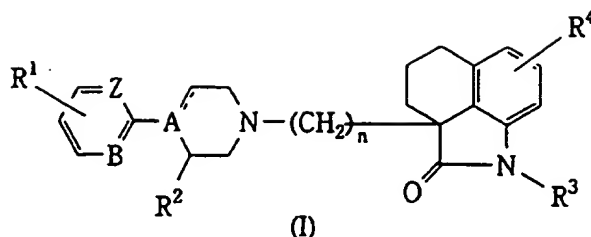
化合物名	5-HT ₂ の K_i (nM)	5-HT ₇ の K_i (nM)	5-HT ₂ /5-HT ₇
化合物5	61	8.9	7.0
化合物56	414	27	15.0
化合物87	120	11	11.0

産業上の利用可能性

本発明の化合物は、セロトニン受容体サブタイプである5-HT₇受容体により選択的に結合する。従って、本発明による一般式(1)で表される化合物および医薬的に許容されるその塩は、セロトニン受容体と関連するとされている躁うつ病、不安、精神分裂病を含めた中枢神経系の精神、神経疾患の予防もしくは治療のための医薬組成物として有用である。

請求の範囲

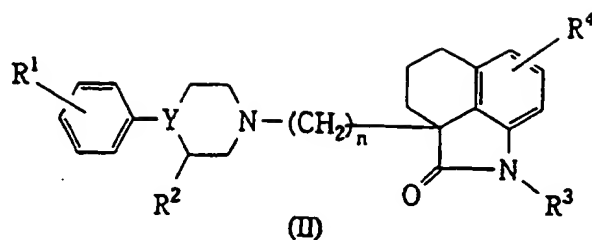
1. 一般式 (I)



[式中、AはN、CH、2重結合を有したCまたはCR⁵を表し、BおよびZは各々独立してNまたはCR¹を表し、Bおよび/またはZがNの時はAはNである。R¹は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル、シアノ、トリハロメチル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフェニル、アルキルスルホニル、アルコキシカルボニル、スルファモイル、アミノ、置換アミノ、カルバモイル、アルキルカルバモイル、アシルまたはカルボキシを表し、R²は水素原子または低級アルキルを表わし、R³は水素原子、低級アルキルまたはアラルキルを表し、R⁴は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アシル、アルコキシカルボニル、ニトロ、アミノ、置換アミノ、カルバモイル、アルキルカルバモイルまたはアシルオキシを表し、R⁵は低級アルキル、シアノ、カルバモイル、カルボキシ、アシル、アシルオキシ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、トリハロメチルまたはヒドロキシを表し、nは2～6の整数を表す。]

で示される化合物および医薬的に許容されるその塩。

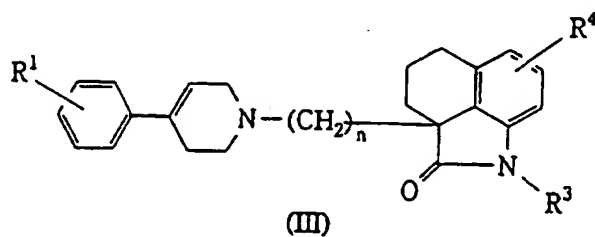
2. 一般式 (II)



[式中、YはNまたはCHを表し、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 およびnは前記と同義である。]

で示される請求項1に記載の化合物および医薬的に許容されるその塩。

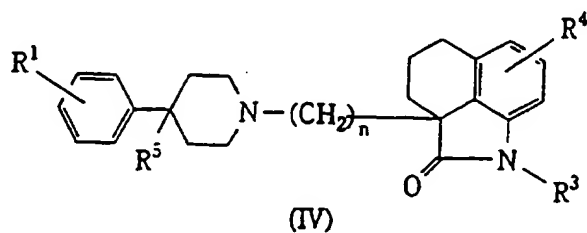
3. 一般式 (III)



[式中、 R^1 、 R^3 、 R^4 およびnは前記と同義である。]

で示される請求項1に記載の化合物および医薬的に許容されるその塩。

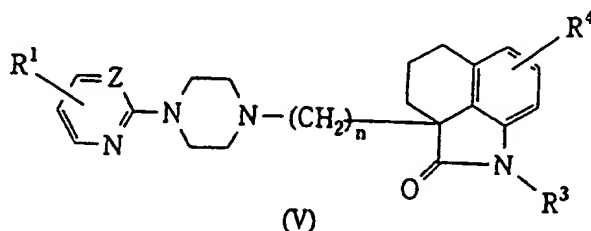
4. 一般式 (IV)



[式中、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び n は前記と同義である。]

で示される請求項 1 に記載の化合物および医薬的に許容されるその塩。

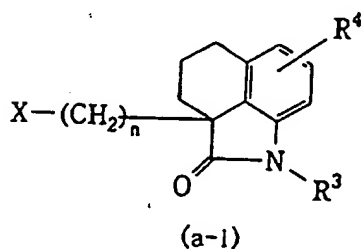
5. 一般式 (V)



[式中、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 Z 及び n は前記と同義である。]

で示される請求項 1 に記載の化合物および医薬的に許容されるその塩。

6. 一般式 (a-1)



[式中、 X はハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシなどのアルキルスルホン酸エステル残基またはベンゼンスルホニルオキシ、 p -トルエンスルホニルオキシなどのアリールスルホン酸エステル残基を表わし、 R^3 、 R^4 および n は前記と同義である。]

で示される化合物。

7. 請求項 1 ～ 5 の何れか 1 項に記載の化合物および医薬的に許容されるその塩を含むことを特徴とする精神疾患の治療もしくは予防のための医薬組成物。

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP97/02226

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
 Int.Cl¹ C 07 D 209/92, 401/06, 12, 403/12,
 A 61 K 31/445, 535

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))
 Int.Cl¹ C 07 D 209/92, 401/06, 12, 403/12,
 A 61 K 31/445, 535

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
 CAS ONLINE

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, 3-190858, A (ローンブーラン・サント), 20. 8月, 1991 (20. 08. 91), 請求の範囲&EP, 429341, A&NO, 900500 8, A&AU, 9066754, A&FI, 9005700, A&FR, 26547 29, A&FR, 2656306, A&PT, 95938, A&CA, 203023 8, A&ZA, 9009297, A&FR, 2663635, A&US, 51149 49, A	1-7
A	JP, 4-230377, A (ブリストル・マイヤーズ スクイブ カンパニー), 19. 8月, 1992 (19. 08. 92), 請求の範囲&EP, 464604, A &US, 5077293, A&AU, 9174037, A&CA, 2045359, A&FI, 9103117, A&PT, 98114, A&ZA, 9105036, A &TW, 198030, A&SG, 9590867, A	1-7

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

17. 09. 97

国際調査報告の発送日

30.09.97

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保

4C

9159

電話番号 03-3581-1101 内線 3454

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/02226

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁶ C07D209/92, 401/06, 12, 403/12, A61K31/445, 535

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁶ C07D209/92, 401/06, 12, 403/12, A61K31/445, 535

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 3-190858, A (Rhone-Poulenc Sant), August 20, 1991 (20. 08. 91), Claim & EP, 429341, A & NO, 9005008, A & AU, 9066754, A & FI, 9005700, A & FR, 2654729, A & FR, 2656306, A & PT, 95938, A & CA, 2030238, A & ZA, 9009297, A & FR, 2663635, A & US, 5114949, A	1 - 7
A	JP, 4-230377, A (Bristol-Myers Squibb Co.), August 19, 1992 (19. 08. 92), Claim & EP, 464604, A & US, 5077293, A & AU, 9174037, A & CA, 2045359, A & FI, 9103117, A & PT, 98114, A & ZA, 9105036, A & TW, 198030, A & SG, 9590867, A	1 - 7

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

September 17, 1997 (17. 09. 97)

Date of mailing of the international search report

September 30, 1997 (30. 09. 97)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

THIS PAGE BLANK (USPTO)